

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina



**FACTORES DE RIESGO Y PRONÓSTICO DE LA
HIPERTENSIÓN PULMONAR EN LOS
PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA
AVANZADA.**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Juan Torres Macho

Bajo la dirección de los doctores

C. Sáenz de la Calzada
J.F. delgado Jiménez

Madrid, 2011

ISBN: 978-84-694-2687-6

© Juan Torres Macho, 2008

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
Facultad de Medicina
Departamento de Medicina



**FACTORES DE RIESGO Y PRONÓSTICO
DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR EN
LOS PACIENTES CON INSUFICIENCIA
CARDIACA AVANZADA**

TESIS DOCTORAL

Juan Torres Macho

Directores de Tesis: C. Sáenz de la Calzada
J. F. Delgado Jimenez

“Antes de ser hombres de ciencia,
deberíamos ser hombres”

Albert Einstein

Siempre es necesario mostrar gratitud hacia la gente que ha hecho posible y asumible la consecución de un trabajo de estas características. Es un placer para mí agradecer su apoyo a las siguientes personas:

A Jorge Juan García Seoane, médico internista, fisiólogo y amigo. Él ha sido mi primer maestro y estímulo dentro del mundo de la medicina. Siempre me ha dado sabios consejos y una visión certera y optimista sobre todas las cosas. Estoy seguro de que continuará ayudándome en este duro camino.

A Juan Delgado Jiménez, cardiólogo, maestro y amigo. Él me propuso la realización de este trabajo y me ha dado todo el apoyo que es necesario en una empresa como ésta. Durante el tiempo que he tenido el privilegio de trabajar a su lado me ha enseñado valores tan importantes como la templanza, el rigor científico y la dedicación. Espero poder seguir disfrutando de sus consejos y apoyo en el futuro.

A Carlos Sáenz de la Calzada, profesor y maestro, que ha demostrado tener una paciencia infinita al aguantar mis incontables visitas a su despacho y que ha sido un apoyo indispensable en la finalización de este trabajo.

A Javier Sanz Salvo, que comenzó este trabajo hace muchos años. Sin su esfuerzo inicial no hubiera sido posible llevar a cabo este proyecto. Mi más sincero agradecimiento y admiración.

Al resto de miembros de la Unidad de Insuficiencia Cardíaca, Trasplante e Hipertensión Pulmonar del Hospital Doce de Octubre. A Miguel Ángel Gómez Sánchez, por su confianza a la hora de contar conmigo para pertenecer a este grupo. A Pilar Escribano por sus enseñanzas sobre la medicina y sobre la vida. A María José Ruiz Cano por su compañerismo y apoyo. A Fernando, Asun, Emilia y Sacra por hacer que el trabajo resultara mucho más sencillo día tras días. A todos ellos les transmito mi gratitud.

A mi familia, que siempre ha sido un estímulo y un apoyo a lo largo de mi vida, sobre todo en los malos momentos. Su ejemplo me ha enseñado conceptos vitales esenciales, como el altruismo, el interés por aprender, el afán de superación y el espíritu de ayuda.

A mi mujer, Ana. Sin su apoyo incondicional día tras día y sobre todo en los momentos de desaliento mi vida sería mucho más difícil. Sin ella este trabajo no hubiera podido llegar a buen puerto. Sólo puedo manifestar todo mi amor y admiración hacia ella.

ÍNDICE GENERAL:

<u>INTRODUCCIÓN</u>	1
Valoración hemodinámica de la hipertensión pulmonar	6
Fisiopatología de la hipertensión pulmonar en las cardiopatías izquierdas	11
Histopatología de la hipertensión pulmonar	13
Fisiopatología y factores que favorecen la elevación crónica de la presión venosa	16
Factores estructurales miocárdicos que favorecen el desarrollo de hipertensión pulmonar	21
Importancia de la hipertensión pulmonar en diversas cardiopatías izquierdas	24
Tratamiento de la hipertensión pulmonar en pacientes con insuficiencia cardíaca	29
Aspectos epidemiológicos del trasplante cardíaco	32
Factores asociados a la supervivencia en el trasplante cardíaco	34
Selección de los pacientes candidatos a trasplante cardíaco	42
Manejo del paciente con insuficiencia cardíaca e hipertensión pulmonar candidato a trasplante cardíaco	47

OBJETIVOS	59
MATERIAL Y MÉTODOS	60
Población estudiada	60
Variables	60
Pruebas complementarias	61
Análisis estadístico	63
RESULTADOS	65
Descripción de la población con insuficiencia cardiaca terminal evaluada para trasplante cardiaco	65
<i>Datos demográficos</i>	65
<i>Distribución etiológica</i>	65
<i>Tiempo de evolución</i>	68
<i>Factores de riesgo cardiovascular</i>	69
<i>Tratamiento farmacológico</i>	70
<i>Resultados ecocardiográficos</i>	71
<i>Otras pruebas complementarias</i>	74
Resultados del estudio hemodinámico basal	75

Factores de riesgo para el desarrollo de hipertensión pulmonar en pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada	79
<i>Análisis univariante</i>	79
<i>Análisis multivariante</i>	81
Resultados del test de reversibilidad en la evaluación de la hipertensión pulmonar severa	83
<i>Caraterísticas generales y hemodinámicas basales</i>	83
<i>Fármacos utilizados en el test vasodilatador</i>	84
<i>Resultados</i>	85
<i>Factores predictores de respuesta al test vasodilatador</i>	89
Análisis de la supervivencia en los pacientes trasplantados	91
<u>DISCUSIÓN</u>	<u>93</u>
Características epidemiológicas	93
Factores de riesgo para la presencia de hipertensión pulmonar	94
Resultados del test vasodilatador	96
Factores asociados a la mortalidad post-trasplante	100
Limitaciones del estudio	103

CONCLUSIONES	106
--------------	-----

BIBLIOGRAFÍA	108
--------------	-----

ANEXO I	124
---------	-----

ÍNDICE DE TABLAS:

<i>Tabla 1. Clasificación de la hipertensión pulmonar</i>	4
<i>Tabla 2. Clasificación fisiopatológica de la HTP asociada a cardiopatías izquierdas</i>	5
<i>Tabla 3. Valores hemodinámicos fisiológicos.</i>	9
<i>Tabla 4. Lesiones pulmonares de la vasculopatía congestiva</i>	15
<i>Tabla 5. Indicaciones de trasplante cardíaco</i>	43
<i>Tabla 6. Contraindicaciones de trasplante cardíaco</i>	44
<i>Tabla 7. Pruebas complementarias en la evaluación pre trasplante</i>	45
<i>Tabla 8. Indicaciones de TCO según etiología</i>	46
<i>Tabla 9. Agentes utilizados en el test de reversibilidad pulmonar</i>	50
<i>Tabla 10. Etiología de la insuficiencia cardíaca</i>	67
<i>Tabla 11. Tiempo medio de evolución desde el diagnóstico hasta la evaluación</i>	68
<i>Tabla 12. Prevalencia de Factores de Riesgo Cardio Vascular</i>	69
<i>Tabla 13. Prevalencia de Factores de Riesgo Cardiovascular por etiología y sexo</i>	70
<i>Tabla 14. Tratamiento farmacológico</i>	71
<i>Tabla 15. Resultados ecocardiográficos</i>	72
<i>Tabla 16. Resultados ecocardiográficos por etiología</i>	72
<i>Tabla 17. Pacientes en ritmo sinusal según etiología</i>	73

<i>Tabla 18. Resultados de la ergoespirometría por etiologías</i>	74
<i>Tabla 19. Resultados del estudio hemodinámico basal</i>	75
<i>Tabla 20. Resultados hemodinámicos basales por etiologías</i>	76
<i>Tabla 21. Prevalencia de hipertensión pulmonar</i>	77
<i>Tabla 22. Prevalencia de HTP severa por etiología y sexo</i>	78
<i>Tabla 23. Análisis univariante</i>	80
<i>Tabla 24. Factores de riesgo de HTP (PAPm > 19 mmHg)</i>	81
<i>Tabla 25. Factores de riesgo para GTP > 12 mmHg</i>	81
<i>Tabla 26. Factores de riesgo para RVP > 2.5 UW</i>	82
<i>Tabla 27. Resultados del estudio hemodinámico basal</i>	83
<i>Tabla 28. Características hemodinámicas basales según fármaco</i>	86
<i>Tabla 29. Respuesta hemodinámica según los fármacos utilizados</i>	86
<i>Tabla 30. Respuesta hemodinámica (en porcentaje) según fármaco</i>	87
<i>Tabla 31. Efecto de los distintos fármacos sobre la PCP</i>	88
<i>Tabla 32. Factores de riesgo independientes de mortalidad post-trasplante</i>	96

ÍNDICE DE FIGURAS:

<i>Figura 1. Componentes de la hipertensión pulmonar</i>	12
<i>Figura 2. Mecanismo de acción del ON en la célula endotelial</i>	17
<i>Figura3 .Mecanismo de acción de la endotelina</i>	19
<i>Figura 4. Distribución anual por edad de los pacientes sometidos a trasplante cardíaco ortotópico en España</i>	32
<i>Figura 5. Enfermedad de base que motiva el trasplante y su distribución anual</i>	33
<i>Figura 6. Curva de supervivencia en los pacientes con TCO</i>	34
<i>Figura 7. Distribución etiológica de los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada</i>	66
<i>Figura 8. Distribución etiológica por sexos</i>	67
<i>Figura 9. Correlación entre el IRVP basal y la diferencia entre IRVP</i>	89
<i>Figura 10. Supervivencia por sexos durante el primer año post-trasplante</i>	91
<i>Figura 11. Supervivencia durante el primer año post-trasplante según el índice de masa corporal</i>	92
<i>Figura 12. Supervivencia post-trasplante según la presencia de HTP (PAPm > 19 mmHg)</i>	93
<i>Figura 13. Supervivencia post-trasplante según la presencia de un GTP > 12 mm Hg</i>	94
<i>Figura 14. Supervivencia durante el primer año pot-trasplante según la presencia de RVP > 2.5 UW</i>	95
<i>Figura 15. Supervivencia durante el primer año post-trasplante según la presencia de GTP > 12 mmHg y/o RVP > 2.5 UW</i>	95

ÍNDICE DE ACRÓNIMOS:

- **AAS:** Ácido acetilsalicílico.
- **ARA II:** Antagonista de los receptores de angiotensina II.
- **DDVI:** Diámetro diastólico del ventrículo izquierdo.
- **DL:** Dislipemia.
- **DM:** Diabetes mellitus.
- **ES:** Estadísticamente significativo.
- **ET:** Endotelina.
- **EVI:** Enfermedad vascular del injerto.
- **FA:** Fibrilación auricular.
- **FE:** Fracción de eyección.
- **FRCV:** Factores de riesgo cardiovascular.
- **GC:** Gasto cardíaco.
- **GTP:** Gradiente transpulmonar.
- **HTA:** Hipertensión arterial.
- **HTP:** Hipertensión pulmonar.
- **IC:** Índice cardíaco.
- **IECA:** Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.
- **IM:** insuficiencia mitral.
- **IMC:** Índice de masa corporal.
- **IRVP:** Índice de resistencias vasculares pulmonares.
- **IRVS:** Índice de resistencias vasculares sistémicas.
- **IT:** Insuficiencia tricúspide
- **Mm Hg:** milímetros de mercurio.
- **NYHA:** New York Herat association.
- **ON:** Óxido nítrico.

- **OVE:** Orificio valvular efectivo.
- **PAD:** Presión en aurícula derecha.
- **PAPd:** Presión arterial pulmonar diastólica.
- **PAPm:** Presión arterial pulmonar media.
- **PAPs:** Presión arterial pulmonar sistólica.
- **PC:** Prostaclina.
- **PCP:** Presión capilar pulmonar.
- **PPI:** Porcentaje del peso ideal.
- **PVD:** Presión en ventrículo derecho.
- **RS:** Ritmo sinusal.
- **RVP:** Resistencias vasculares pulmonares.
- **RVS:** Resistencias vasculares sistémicas.
- **SC:** Superficie corporal.
- **TCO:** Trasplante cardiaco ortotópico.
- **UW:** Unidades Wood.
- **VO₂:** Consumo de oxígeno.

INTRODUCCIÓN:

La hipertensión pulmonar (HTP) se define como la presencia de una presión media en la arteria pulmonar (PAPm) mayor de 25 milímetros de mercurio (mmHg) en reposo o 30 mmHg con el ejercicio. Desde un punto de vista hidrodinámico, la presión pulmonar guarda una relación directa con dos elementos: el flujo (volumen minuto del ventrículo derecho) y las resistencias vasculares pulmonares. Según la ley de Poiseuille la resistencia pulmonar depende a su vez de factores físicos como la longitud, el área sectorial total del lecho pulmonar y la viscosidad sanguínea. Sin embargo, no siempre que aumenta la presión pulmonar existe hipertensión arterial pulmonar como enfermedad vascular, por lo que es fundamental el concepto de “enfermedad del vaso pulmonar” como base fisiopatológica de la HTP. Por ejemplo, cualquier situación crónica de alto volumen minuto puede elevar la presión pulmonar y no siempre degenera en HTP. Por tanto, se puede ampliar el concepto de HTP definiéndola como una PAPm mayor de 25 mmHg con volumen minuto normal o disminuido y con resistencias vasculares pulmonares elevadas.

Los criterios empleados en la clasificación de la HTP han variado a lo largo del tiempo conforme ha ido progresando el conocimiento clínico y fisiopatológico de la enfermedad [1]. Las primeras clasificaciones se basaban en múltiples criterios que describimos a continuación:

1) Criterios anatómicos: Se toma como referencia la zona anatómica de afectación del vaso pulmonar. Existen tres categorías fundamentales: a) HTP precapilar, que incluye las entidades que afectan al lecho arterial y a los capilares pulmonares como la HTP primaria o la HTP tromboembólica; b) HTP poscapilar, que suele ser secundaria a las enfermedades que afectan al corazón izquierdo y la enfermedad venooclusiva y c) vasoconstricción sin alteración anatómica, como la HTP de la altitud o de los trastornos puros de la ventilación. Los inconvenientes de una clasificación de este tipo son evidentes ya que se mezclan en una misma categoría trastornos de naturaleza muy diversa, con distinto manejo y pronóstico. Además la

afectación del lecho vascular pulmonar suele localizarse en más de un territorio anatómico, lo que dificulta la inclusión en una categoría única.

2) Criterios histológicos: Propuesta por Heath y Edwards en 1958, basándose en las biopsias obtenidas de pacientes con cardiopatías congénitas. Esta clasificación distingue seis grados o estadios histopatológicos que siguen un orden progresivo en cuanto a cronología y severidad de las lesiones. Esta clasificación presenta varios inconvenientes, el mayor de los cuales es que es aplicable a un reducido número de enfermos. Además su aplicación en pacientes fuera de las cardiopatías congénitas es discutible. Actualmente esta clasificación es de escasa utilidad clínica y ha sido prácticamente abandonada.

3) Criterios fisiopatológicos: Se basa en el mecanismo principal que produce la elevación de la presión pulmonar y divide la HTP en: a) Pasiva o producida por la elevación de las presiones en el territorio venoso pulmonar, que incluye la HTP asociada a la mayoría de las enfermedades del corazón izquierdo; b) Hipercinética, que es generada por el aumento del flujo pulmonar. En esta categoría se incluyen los cortocircuitos sistémicos pulmonares de cualquier tipo en sus fases iniciales; c) Obstruktiva-obliterativa, que se produce por la obstrucción de la luz vascular a cualquier nivel. Ejemplos típicos son la HTP tromboembólica crónica o la generada por estenosis congénitas del árbol pulmonar; d) Vasoconstrictiva y e) Reactiva, en la que las resistencias vasculares pulmonares están elevadas de forma fija y ocurre en las fases tardías de la HTP pasiva, vasoconstrictiva e hipercinética.

En los últimos años se ha producido un cambio conceptual, según el cual es el vaso pulmonar de pequeño calibre (arteriola, capilar o vénula), el que tras una agresión de naturaleza conocida o no, pierde la capacidad normal reguladora del tono vascular y de la homeostasis local. La alteración de la composición y estructura de su pared (remodelado vascular) da lugar, de forma progresiva, a un aumento de la resistencia vascular que genera hipertensión pulmonar. Dicha respuesta está influida por una susceptibilidad

individual ligada a factores de naturaleza genética. La presencia de estas alteraciones es lo que define el concepto de enfermedad vascular pulmonar.

En 1998, en Evian, se aceptó una nueva clasificación de la HTP, agrupando en diferentes categorías las entidades que compartiesen mecanismos fisiopatológicos, presentación clínica y opciones terapéuticas similares. Se definieron cinco categorías: HTP arterial, HTP venosa, HTP asociada a enfermedades respiratorias o hipoxemia, HTP secundaria a enfermedad tromboembólica y HTP secundaria a trastornos que afectan directamente a la vasculatura pulmonar.

Tras los avances obtenidos en los últimos años en el conocimiento de la genética, la biopatología y la terapéutica de la HTP, en el año 2003 se publicó la clasificación de Venecia (Ver tabla 1), en la que se abandonó el término HTP primaria, se actualizaron los factores de riesgo y las condiciones asociadas a la HTP y se revisó la clasificación de las cardiopatías congénitas asociadas a shunt sistémico-pulmonar.

En la última clasificación aceptada hasta la fecha (Dana Point, 2008) se realizaron algunas modificaciones con respecto a la clasificación previa. En el grupo 1 se sustituyó el término HTP familiar por hereditaria, enumerando diversas mutaciones genéticas asociadas (BMPR2 y ALK1). También se incluyó como causa etiológica la esquistosomiasis y la anemia hemolítica crónica. En el grupo 2 se diferenció dentro de las causas etiológicas entre disfunción sistólica, diastólica y valvulopatías. Finalmente el grupo 5 se redefinió como HTP de mecanismo desconocido o multifactorial e incluyó nuevas etiologías como la insuficiencia renal crónica en diálisis, las alteraciones tiroideas, la esplenectomía...etc.

La hipertensión arterial pulmonar asociada a cardiopatías izquierdas es la causa más frecuente de HTP y está presente en un 30-40% de estos pacientes. Aunque clásicamente se le había concedido poca importancia, actualmente está ampliamente demostrado que la HTP es un marcador pronóstico con importantes implicaciones terapéuticas en la valoración de cualquier cardiopatía izquierda [2, 3].

Tabla 1. Clasificación de la hipertensión pulmonar (Venecia 2003).

1. Hipertensión arterial pulmonar

1.1 Hipertensión pulmonar idiopática

1.2 Familiar

1.3 Secundaria a:

1.3.1 *Enfermedad del colágeno*

1.3.2 *Cortocircuitos izquierda-derecha sistémicos*

1.3.3 *Hipertensión portal*

1.3.4 *Infección por VIH*

1.3.5 *Fármacos/toxinas*

1.3.6 *Otros (trastornos tiroideos, enfermedad de Gaucher, hemoglobinopatías, síndromes mieloproliferativos, enfermedades por depósito del glucógeno, telangiectasia hemorrágica hereditaria)*

1.4 Asociada a afectación venosa o capilar significativa

1.4.1 *Enfermedad venooclusiva pulmonar*

1.4.2 *Hemangiomas capilar pulmonar*

1.5 Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido

2. Hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatías izquierdas

2.1 *Cardiopatía auricular o ventricular del lado izquierdo del corazón*

2.2 *Valvulopatía del lado izquierdo del corazón*

3. Hipertensión pulmonar asociada a enfermedades respiratorias y/o hipoxemia

3.1 *Enfermedad pulmonar obstructiva crónica*

3.2 *Enfermedad pulmonar intersticial*

3.3 *Síndrome de apnea del sueño*

3.4 *Trastornos por hipoventilación alveolar*

3.5 *Exposición crónica a grandes alturas*

3.6 *Anomalías del desarrollo*

4. Hipertensión pulmonar debida a trombosis crónica y/o enfermedad embólica

4.1 *Obstrucción tromboembólica de arterias pulmonares proximales*

4.2 *Obstrucción de las arterias pulmonares distales*

4.3 *Embolismo pulmonar no trombótico (tumor, parásitos, material externo)*

5. Miscelánea

Sarcoidosis, histiocitosis X, linfangioleiomiomatosis, compresión extrínseca de las venas pulmonares (mediastinitis fibrosante, adenopatías, tumores)

Cualquier cardiopatía que afecte a las cavidades izquierdas puede producir HTP secundaria, pero las más frecuentes son las cardiopatías que producen elevación de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo como las miocardiopatías, la cardiopatía hipertensiva, la pericarditis constrictiva...etc (Ver tabla 2). En estos casos la HTP suele presentarse en etapas avanzadas de estos procesos. Es especialmente frecuente la aparición de HTP en la valvulopatía mitral (estenosis o insuficiencia), por elevación de la presión en aurícula izquierda.

Tabla 2. Clasificación fisiopatológica de la HTP asociada a cardiopatías izquierdas.

1- Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo

- Miocardiopatía dilatada isquémica
- Miocardiopatía dilatada idiopática

2- Disfunción diastólica del ventrículo izquierdo

- Hipertensión arterial
- Estenosis aórtica
- Enfermedad coronaria
- Pericarditis constrictiva
- Miocardiopatía hipertrófica
- Miocardiopatía restrictiva

3- Valvulopatía mitral

- Estenosis mitral
- Insuficiencia mitral

4- Cor triatriatum

5- Mixoma o trombo auricular izquierdo

VALORACIÓN HEMODINÁMICA DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR:

El cateterismo de cavidades cardiacas derechas y de la arteria pulmonar es el "*gold standard*" para el diagnóstico, valoración de la severidad y características de la HTP.

El procedimiento suele realizarse con un cateter de flotación de la arteria pulmonar o cateter de Swan-Ganz que permite cateterizar el corazón derecho sin control radiológico. La vía de acceso vascular de elección suele ser la yugular derecha o la subclavia izquierda aunque se puede acceder por cualquier otra vía venosa. Posee los siguientes elementos: a) luz distal que permite medir presiones en arteria pulmonar y coger muestras para conocer la saturación venosa de oxígeno, b) luz proximal que se encuentra a unos 30 cm de la luz distal y mide presiones en aurícula derecha, c) luz de hinchado, que permite hinchar el balón distal y registrar la presión de enclavamiento, d) sistema de fibra óptica para monitorizar de forma continua la saturación venosa mixta, e) termistor para medir el gasto cardiaco por termodilución, f) resistencia eléctrica que genera pulsos calóricos de baja intensidad para calcular el gasto cardíaco continuo y g) catéter introductor, de mayor diámetro (8.5 o 9 French) para facilitar la entrada, retirada o eventual recolocación del cateter.

En la práctica habitual se suele realizar la determinación de varios parámetros que se enumeran a continuación. Los valores fisiológicos de estas variables se describen en la tabla 3 [4-6].

- 1) Presión en aurícula derecha (PAD).
- 2) Presión en ventrículo derecho (PVD).
- 3) Presión en la arteria pulmonar (PAP).
 - Sistólica (PAPs).
 - Diastólica (PAPd).
 - Media (PAPm).

4) Presión capilar pulmonar (PCP), que habitualmente corresponde a la presión en aurícula izquierda y se consigue inflando el balón distal para obtener la presión de enclavamiento.

5) Gasto cardiaco (GC), corresponde al volumen sistólico del ventrículo izquierdo multiplicado por la frecuencia cardiaca [6]. Se obtiene aplicando el principio de termodilución. A través de la luz proximal del catéter, se inyecta en la aurícula derecha suero salino fisiológico a una temperatura diferente a la de la sangre. Este líquido al mezclarse con la sangre y llegar a la arteria pulmonar, bajará la temperatura de ésta y el termistor registrará el cambio de temperatura en función del tiempo. Esta información se procesa y se expresa en forma de una curva que relaciona el cambio de temperatura en función del tiempo. Se suelen hacer tres termodiluciones con volúmenes de 10 ml. El área bajo la curva es inversamente proporcional al flujo sanguíneo en la arteria pulmonar, que es a su vez equivalente al gasto.

Para obtener el gasto cardiaco continuo el cateter contiene un filamento térmico de 10 cm localizado a 15-25 cm de la punta (a nivel de la aurícula derecha). Genera pulsos térmicos de baja energía calórica, que se transmiten a la sangre circulante y que generan un cambio de temperatura que será registrado por el termistor distal. En realidad la medición es el promedio del gasto cardíaco registrado durante períodos de 3 a 5 min, que se van actualizando cada 30-60 segundos.

Con estas determinaciones se pueden obtener otros parámetros de gran importancia en la caracterización de la HTP:

- 1) Índice cardiaco (IC) = $GC / \text{Superficie corporal (SC)}$
- 2) Resistencias vasculares sistémicas (RVS) = $[(PAPm - PAD) / GC] \times 80$
- 3) Índice de resistencias vasculares sistémicas (IRVS) = $RVS \times SC$
- 4) Resistencias vasculares pulmonares (RVP) = $[(PAPm - PCP) / GC] \times 80$
- 5) Índice de resistencias vasculares pulmonares (IRVP) = $RVP \times SC$

Las RVP están en relación con la geometría de la vasculatura pulmonar arteriolar distal. Por el contrario la vasculatura proximal posee una función de capacitancia. De acuerdo con la ley de Poiseuille, las RVP son inversamente proporcionales a la cuarta potencia del radio arterial. Por lo tanto, este parámetro puede reflejar la situación funcional de la vasculatura pulmonar. Las RVP se relacionan también con la viscosidad sanguínea y pueden estar influidas por cambios en la presión perivascular, alveolar o pleural.

La presión es independiente del tamaño del sistema, por lo que la PAP puede ser comparada entre diferentes sujetos sin la necesidad de tener en cuenta la superficie corporal. Por el contrario parámetros relacionados con el volumen dependen del tamaño del sistema y por tanto, con fines comparativos, puede ser más exacta la determinación del IRVP [7].

Tabla 3. Valores hemodinámicos fisiológicos.

PRESIONES	Promedio (mmHg)	Rango (mmHg)
Aurícula derecha (AD)		
Onda a	6	2-7
Onda v	5	2-7
Promedio	3	1-5
Ventrículo derecho (VD)		
Pico sistólico	25	15-30
Telediastólica	4	1-7
Arteria pulmonar (PAP)		
Pico sistólico (PAPs)	25	15-30
Telediastólica (PAPd)	9	4-12
Promedio (PAPm)	15	9-19
Presión capilar de enclavamiento (PCP)		
	9	4-12
Aurícula izquierda		
Onda a	10	4-16
Onda v	12	6-21
Promedio	8	2-12
Ventrículo izquierdo		
Pico sistólico	130	90-140
Telediastólica	8	5-12
Aorta central		
Pico sistólico	130	90-140
Telediastólica	70	60-90
Promedio	85	70-105

Tabla 3.1. Resistencias vasculares.

Resistencias vasculares	Media / Promedio (Unidades Wood)
Resistencias vasculares Sistémicas (RVS)	14/ 8-20
Resistencias vasculares Pulmonares (RVP)	0.8 / 0.25-1.6

Unidad Wood (UW)= 80 dinas x s x cm⁻⁵

Tabla 3.2. Otros parámetros hemodinámicos.

Parámetro	Promedio (Unidad)
Indice de resistencias vasculares sistémicas (IRVS)	16-36 UW/m ²
Indice de resistencias vasculares pulmonares (IRVP)	1.25-3 UW/m ²
Gasto cardiaco (GC)	4-8 l/min
Indice cardiaco (IC)	2.5-4 l/min/m ²

UW: Unidades Wood

FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR EN LAS CARDIOPATÍAS IZQUIERDAS:

Por la circulación pulmonar pasa todo el volumen minuto a baja presión, incluso durante el ejercicio, gracias a la gran reserva del lecho vascular pulmonar. Esta capacidad regula el llenado del ventrículo izquierdo al mantener el gradiente transpulmonar capilar medio (GTP), que corresponde a la diferencia entre la PAPm y la PCP, en valores inferiores a 7 mmHg. La HTP secundaria a cardiopatías izquierdas se define actualmente como una PAPs mayor de 30 mmHg o una PAPm mayor o igual a 19 mmHg [8].

La HTP que se desarrolla en las cardiopatías izquierdas tiene dos componentes:

a) Componente “pasivo”: se produce por un aumento de la presión arterial pulmonar por elevación de las presiones de llenado de la aurícula o del ventrículo izquierdo y por ende de la presión venosa pulmonar, con objeto de mantener un GTP normal en respuesta a una elevación de la PCP.

b) Componente “reactivo”: se debe a la elevación crónica de la PAPm y se añade al componente pasivo elevando el GTP.

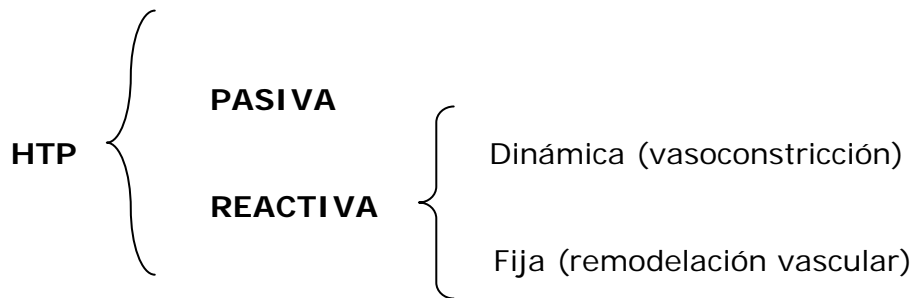
En la mayoría de los casos la HTP presenta los dos componentes, es decir, pasiva con un componente reactivo asociado.

La HTP reactiva a su vez está originada por un componente dinámico o funcional, secundario a estímulos vasoconstrictores y que por tanto puede responder a sustancias vasodilatadores y un componente fijo, secundario a un remodelado a nivel de la arteria muscular que provoca una pérdida de esta capacidad vasodilatadora. Dependiendo del grado de pérdida de esta capacidad, la HTP reactiva será más o menos reversible. (Ver figura 1).

La HTP reactiva aumenta la postcarga de las cavidades derechas, pudiendo provocar disfunción ventricular, disminución del gasto cardiaco y finalmente insuficiencia cardiaca derecha [9].

Por lo tanto se pueden definir dos formas de HTP; La HTP postcapilar o venosa, de carácter pasivo y caracterizada por un aumento de la PCP con un GTP normal y la HTP precapilar caracterizada por un GTP elevado con una PCP normal.

Figura 1. Componentes de la HTP.



HISTOPATOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR:

Los cambios más característicos de la HTP venosa se denominan vasculopatía congestiva y se producen a nivel de los vasos venosos, arteriales y linfáticos (Ver tabla 4). Estos cambios se han estudiado principalmente en pacientes con valvulopatía mitral [10].

A nivel arterial se produce una hipertrofia severa de la media. En los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica se ha encontrado relación entre el grado de hipertrofia y el grado de HTP.

Delgado et al analizaron mediante técnicas de morfometría linear, las lesiones presentes en las arterias pulmonares de 17 pacientes con insuficiencia cardíaca crónica que recibieron un trasplante cardíaco ortotópico (TCO) y fallecieron precozmente. Todos los pacientes presentaban hipertrofia al menos moderada de la íntima. Seis pacientes tenían un GTP mayor de 12 mmHg. Se objetivó una diferencia estadísticamente significativa (ES) en el grosor de la media en los pacientes que presentaban un GTP mayor de 12 mmHg comparado con los pacientes con un GTP menor [11].

En pacientes con estenosis mitral no se ha podido verificar esta correlación [12].

A nivel arterial también es frecuente observar una fibrosis de la íntima, de carácter excéntrico y no obstructivo. A nivel venoso aparece hipertrofia de la media y fibrosis de la íntima con la consiguiente arterialización del vaso. También se produce una importante dilatación de los vasos linfáticos.

Estos cambios son responsables de la presencia de HTP reactiva irreversible, aunque esta irreversibilidad es relativa, ya que una vez resuelta la causa de la HTP, es probable que se produzca un proceso de remodelado inverso. Este fenómeno se ha planteado al observarse que tras la realización de ciertos procedimientos terapéuticos, como el trasplante

cardíaco o la cirugía de la válvula mitral, la presión pulmonar tiende a normalizarse en gran parte de los casos [13-15].

Bathia et al analizaron la evolución de las presiones pulmonares (mediante eco-doppler y cateterismo cardíaco derecho), en 24 pacientes que recibieron un TCO. Se excluyeron para el trasplante a los pacientes con unas RVP mayores de 6 UW. Las presiones de llenado de ambas cavidades disminuyeron de forma conjunta, alcanzando niveles normales a las dos semanas del trasplante y permanecieron estables durante el primer año post-trasplante. También se observó un descenso ES de la PAPm y las RVP y un aumento del IC durante el primer año [16].

Delgado et al analizaron la evolución de las presiones pulmonares y el GTP en 112 pacientes receptores de trasplante cardíaco. Se clasificó a los pacientes en 2 grupos según presentasen un GTP mayor o menor de 12mmHg en la evaluación pre-trasplante. Después del primer año post-trasplante los valores de la PAPm, el GTP y las RVP tendieron a la normalización [17].

Se han descrito otros factores predictores de irreversibilidad de la HTP tras el trasplante, entre ellos destaca la etiología isquémica y el tabaquismo, lo que sugiere que la aterosclerosis puede contribuir en el desarrollo de HTP no reversible [18].

Tabla 4. Lesiones pulmonares de la vasculopatía congestiva.

1- Arterias pulmonares

- Hipertrofia de la media y muscularización de las arteriolas
- Fibrosis de la íntima, excéntrica y no obstructiva

2 - Venas pulmonares

- Hipertrofia de la media y arterialización, fibrosis de la íntima

3- Linfáticos

- Dilatación

4- Tejido pulmonar

- Edema intersticial, fibrosis intersticial, hemosiderosis
-

FISIOPATOLOGÍA Y FACTORES QUE FAVORECEN LA ELEVACIÓN CRÓNICA DE LA PRESIÓN VENOSA:

A diferencia de la HTP primaria, donde se produce inicialmente un daño vascular de origen desconocido que produce un remodelado vascular y secundariamente hipertensión pulmonar, en la HTP secundaria a cardiopatías izquierdas ocurre el fenómeno opuesto ya que la HTP pasiva produce un daño endotelial con remodelado vascular que provoca una hipertensión más severa y de carácter fijo.

Existen tres factores fundamentales que provocan el daño endotelial y que inician el remodelado en el vaso arterial pulmonar:

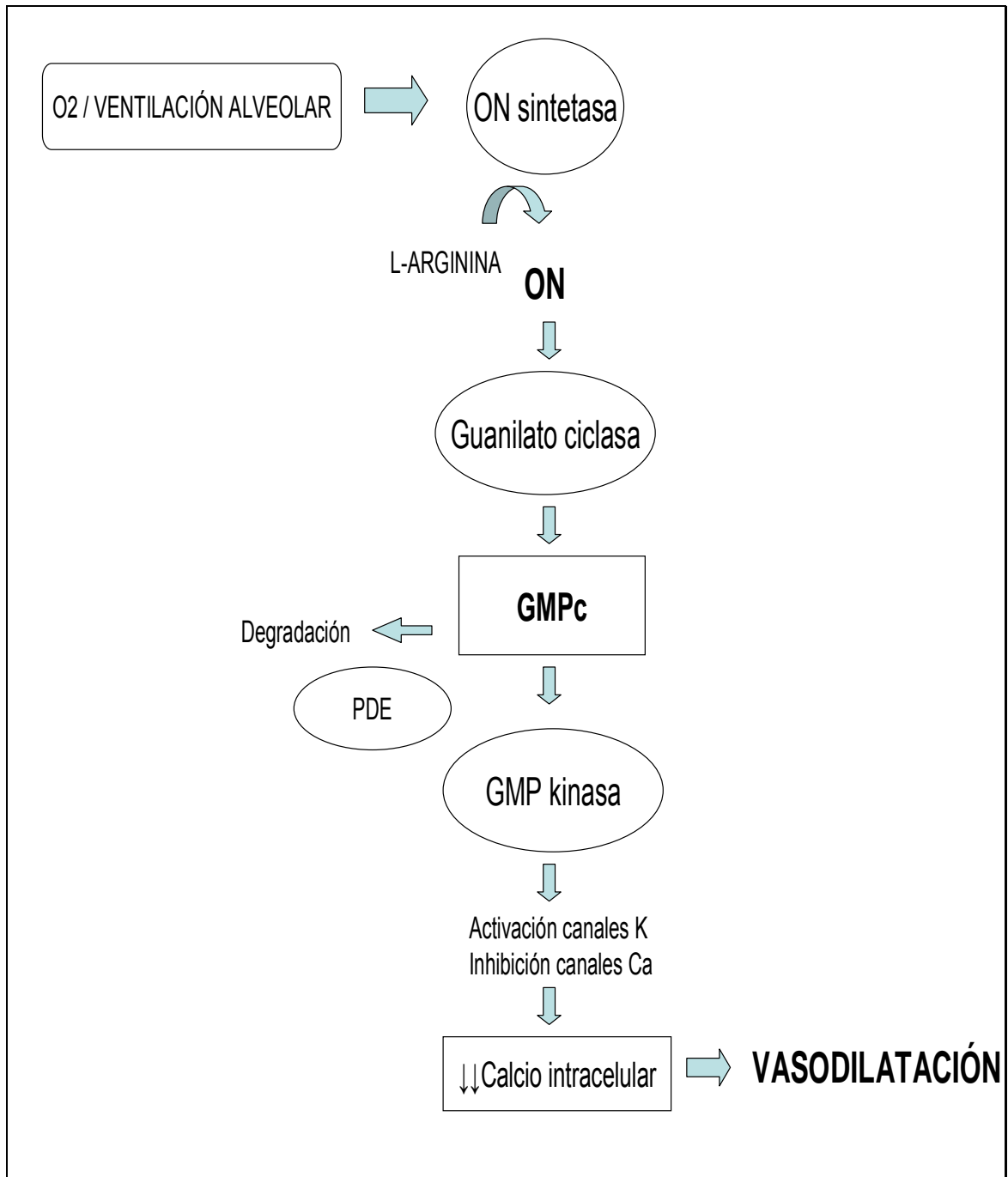
- a) El estrés hemodinámico aplicado al vaso, producido por la HTP pasiva.
- b) Los factores neurohormonales propios de la insuficiencia cardiaca.
- c) La producción de citocinas, tanto a nivel local como sistémico.

Se han identificado dos elementos principales que intervienen en el desarrollo del daño endotelial: el óxido nítrico y la endotelina, que a través de la vasoconstricción y la proliferación celular favorecen el remodelado vascular del componente reactivo de la HTP.

El Óxido nítrico (ON) se genera en la célula endotelial del lecho vascular pulmonar. Produce una relajación e inhibición de la proliferación de la célula muscular lisa e inhibe la adhesión y agregación de las plaquetas. Las dos fuentes principales de ON pulmonar son el endotelio y el epitelio de la vía aérea. En presencia de oxígeno, las ON sintetasas son activadas y producen ON a partir de la L-arginina. El ON activa a nivel de la membrana endotelial la Guanilato ciclasa, que sintetiza el Guanilato monofosfato cíclico (GMPc), que a su vez activa la GMPc kinasa. Esta enzima a su vez activa los canales celulares de potasio e inhibe los de calcio, generando una

disminución de la concentración de calcio intracelular y produciendo finalmente vasodilatación. La degradación del GMPc depende de la Fosfodiesterasa (Ver Figura 2) [19].

Figura 2. Mecanismo de acción del ON en la célula endotelial.



PDE: Fosfodiesterasa.

En modelos experimentales de insuficiencia cardíaca existen datos que sugieren la presencia de un déficit de producción de ON a nivel pulmonar y que la pérdida de capacidad vasodilatadora favorece el desarrollo de HTP [20, 21].

Cooper et al estudiaron la resistencia arterial pulmonar en ocho pacientes adultos sin cardiopatía subyacente a los que se les realizó un cateterismo cardíaco derecho. La determinación de la resistencia se realizó mediante una guía doppler y por angiografía. Para demostrar que la vasodilatación por Acetilcolina (Ach) es dependiente del ON, la Ach fue administrada localmente de forma aislada, en presencia de L-Monometil Arginina (L-NMMA), que es un inhibidor del ON y en presencia de otro vasoconstrictor inespecífico (Fenilefrina). La resistencia pulmonar basal resultó ser dependiente del ON porque al infundir L-NMMA se produjo un descenso dosis dependiente en el flujo local. El efecto del L-NMMA no fue secundario solamente a la vasoconstricción inespecífica ya que fue más intenso que tras la administración de fenilefrina. Se concluyó que la resistencia pulmonar basal normal es mantenida en parte por la producción continua de ON, que su producción local responde a una estimulación mediada por receptores y que ésta puede ser evaluada mediante la infusión de Ach [21].

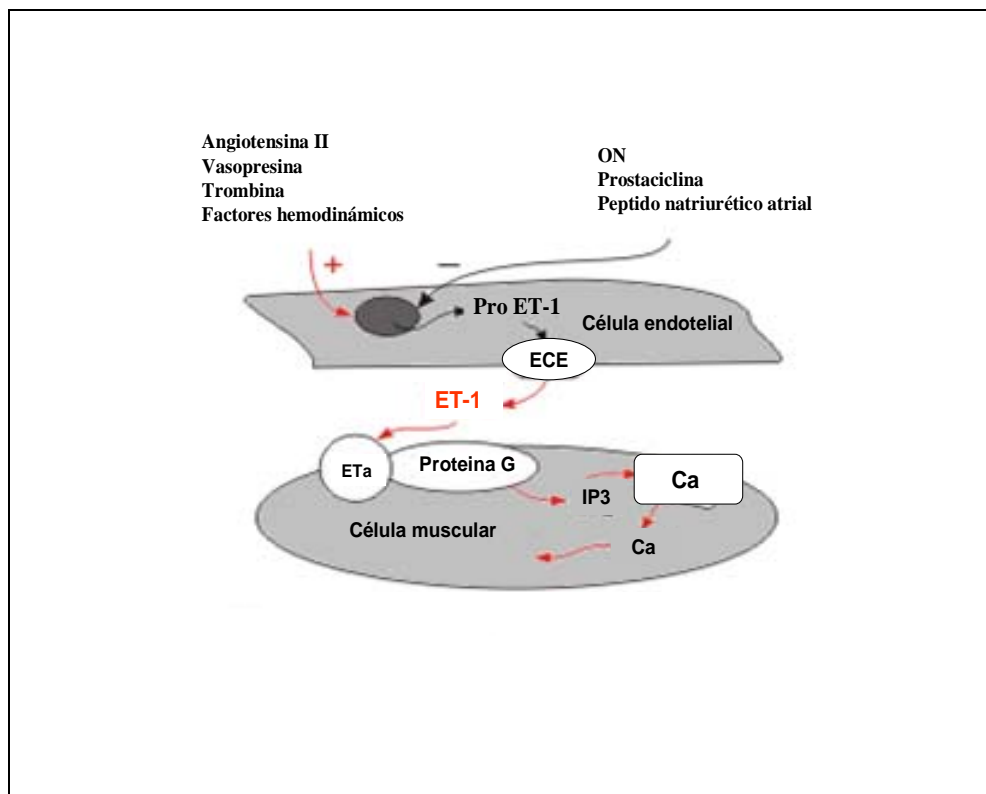
La endotelina (ET) es un péptido vasoactivo sintetizado también por la célula endotelial. Se han descrito dos tipos básicos de receptores de la endotelina, el ETa y el ETb. Los receptores ETa, que se encuentran en la célula muscular lisa de la pared vascular, favorecen la vasoconstricción y la proliferación celular. Los receptores ETb, que se localizan principalmente en el endotelio, producen vasodilatación mediante la liberación de ON y prostaciclina (PC). El efecto neto de la endotelina es la vasoconstricción y la proliferación celular ya que la relación entre los receptores ETa y ETb es aproximadamente de 9 a 1.

El precursor de la endotelina (pro ET-1) se transforma en endotelina 1 (ET-1) por la enzima convertidora de endotelina, localizada en la membrana de la célula endotelial. La ET-1 se une a los receptores ETa que se encuentran en las células musculares lisas de los vasos adyacentes,

produciendo movilización del calcio y vasoconstricción. Existen receptores ETb en la musculatura lisa que también producen vasoconstricción. La ET-1 se une a los receptores ETa a nivel del endotelio, estimulando la producción de ON por medio de la NO sintetasa endotelial y por tanto produciendo un efecto vasodilatador. La producción de ET-1 está inhibida por el ON y la PC (Ver Figura 3) [22].

En la insuficiencia cardiaca los niveles plasmáticos de ET se encuentran elevados y existe una correlación estrecha con las resistencias vasculares pulmonares y la presión pulmonar.

Fig 3. Mecanismo de acción de la endotelina.



ON: óxido nítrico; **Pro ET-1:** Proendotelina 1; **ECE:** Enzima convertidora de endotelina; **ET-1:** Endotelina 1; **Ca:** Calcio; **IP3:** Inositol fosfato.

Wei et al analizaron los niveles plasmáticos de ET en pacientes sanos, en pacientes asintomáticos con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, es decir, en clase funcional I-II de la New York Heart Association (NYHA) y en pacientes sintomáticos (clase III-IV de la NYHA). Los niveles plasmáticos de ET (ET-1 y pro-ET) solamente se encontraron elevados en los pacientes sintomáticos, evidenciándose una correlación negativa con la fracción de eyección (FE) del ventrículo izquierdo y el IC [23].

Cody et al realizaron un estudio hemodinámico a 20 pacientes con insuficiencia cardíaca (clase II-IV de la NYHA), encontrando una correlación ES entre los niveles plasmáticos de ET-1 y las presiones pulmonares (PAPm, PAPs, PAPd y RVP). Además se compararon los niveles plasmáticos de ET-1 en estos 20 pacientes con los de 12 controles sanos, encontrando diferencias ES entre ambos grupos. [24].

FACTORES ESTRUCTURALES MIOCÁRDICOS QUE FAVORECEN EL DESARROLLO DE HIPERTENSIÓN PULMONAR:

El grado de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo y el de insuficiencia mitral funcional se relacionan con la severidad de la HTP. Por el contrario el grado de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo no tiene relación con dicha severidad, aunque sin duda contribuye a la elevación de la presión venosa.

Numerosos trabajos han demostrado que las alteraciones diastólicas del ventrículo izquierdo, medidas mediante ecocardiografía doppler (principalmente el patrón de llenado restrictivo), se asocian a una peor clase funcional y a un peor pronóstico en los pacientes con miocardiopatía dilatada. También están relacionadas con una mayor mortalidad y necesidad de trasplante [25-27].

Enriquez-Sarano et al valoraron prospectivamente mediante eco-doppler transtorácico, la presencia de HTP en 102 pacientes con disfunción sistólica (definida como una FEVI < 50%). Se midió la PAPs, la función sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo, el grado de insuficiencia mitral, el GC y los volúmenes de la aurícula derecha. El parámetro que se correlacionó con más fuerza con la PAPs en el análisis multivariante fue el tiempo de deceleración mitral ($r=-0.6$). La FEVI o el volumen telesistólico del ventrículo izquierdo no resultaron ser predictores independientes de la presión pulmonar [28].

Capomolla et al realizaron simultáneamente un cateterismo cardiaco derecho y un eco-doppler transtorácico a 259 pacientes consecutivos con insuficiencia cardiaca crónica, en ritmo sinusal y con tratamiento médico optimizado. Se determinaron los siguientes parámetros hemodinámicos (PAPs, IC, GTP y PCP). En el estudio ecocardiográfico se determinaron los volúmenes sistólicos y diastólicos de la aurícula y del ventrículo izquierdo, su fracción de eyección, la relación entre la onda E y la onda A, el tiempo de deceleración, la fracción sistólica del flujo venoso pulmonar (FSfvp) y el grado de IM. Los pacientes con HTP presentaron una mayor disfunción

sistólica y diastólica de la aurícula izquierda y más alteraciones diastólicas del ventrículo izquierdo. La correlación más importante entre la PAPs y los parámetros determinados fue con la PCP ($r=0.89$) y la FSfvp ($r=-0.68$), siendo esta correlación mayor en los pacientes sin insuficiencia mitral. En el análisis multivariante la PCP fue el mayor predictor independiente de PAPs elevada en pacientes con y sin insuficiencia mitral ($R=0.87$ y 0.9 respectivamente) [29].

En pacientes que presentan patología de la válvula mitral, ni el área funcional en los casos de estenosis, ni el tamaño del orificio regurgitante en los casos de insuficiencia, se relacionan con el grado de HTP. Existen otros factores como la complianza auriculo-ventricular que parecen tener mayor relación con el grado de HTP. El gradiente transmitral depende del tamaño del orificio valvular y de la complianza auriculo-ventricular. Existe un grupo de pacientes con estenosis mitral en los que se objetivan síntomas y datos de HTP pese a que presentan un área valvular relativamente amplia.

Schwammenthal et al examinaron a 20 pacientes con estenosis mitral mediante ecocardiograma y doppler transtorácico. La PAPs media en reposo fue de 43 ± 12 mmHg y de 71 ± 23 mmHg con el ejercicio. Se objetivó una correlación ES entre la complianza auriculoventricular (determinada como el cociente entre el área mitral efectiva calculada mediante ecuación de continuidad y el descenso de la onda E) y la PAPs durante el ejercicio ($r=-0.85$). Los pacientes con baja complianza se encontraban más sintomáticos. No se encontró asociación entre la complianza auriculo-ventricular y el tamaño auricular [30].

La función y estructura de la aurícula izquierda también contribuye al grado de HTP [29]. En modelos animales de insuficiencia cardíaca se ha demostrado que el aumento de presión telediastólica en el ventrículo izquierdo genera cambios en la pared auricular (hipertrofia de los miocitos, aumento en la matriz de colágeno). Existe una correlación positiva entre los marcadores de síntesis de colágeno auricular, que producen mayor rigidez y la presión media pulmonar [31].

Rossi et al realizaron en 337 pacientes con miocardiopatía dilatada, un estudio mediante eco-doppler del volumen auricular máximo, de los volúmenes ventriculares (telesistólicos y telediastólicos), del grado de insuficiencia mitral, de la fracción de eyección y del grado de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo (mediante la medición de la onda A, la onda E y su cociente). 77 pacientes fallecieron durante el seguimiento y 12 fueron trasplantados. En el análisis univariante se mostró que el volumen auricular máximo, el volumen telesistólico del ventrículo izquierdo, la relación E/A y el grado de insuficiencia mitral se asociaron con la evolución. En el análisis multivariante, los pacientes con un volumen auricular máximo mayor ($> 68.5\text{ml/m}^2$), tuvieron un riesgo tres veces mayor de fallecimiento o trasplante que los pacientes con aurícula de menor volumen. Por tanto el tamaño auricular es un factor de riesgo independiente en la evolución de los pacientes con miocardiopatía dilatada [32].

La aurícula derecha también tiene un papel importante como marcador pronóstico, probablemente como "víctima" y no como causante. Morley et al estudiaron a 138 pacientes consecutivos con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, en lista de TCO. Se realizó un cateterismo derecho midiendo la PAD, la PAPs, el GTP, el GC, el IC y las RVP. La PAD fue el predictor de mortalidad más importante. Los pacientes con una PAD $> 12\text{mmHg}$ tenían una supervivencia del 47% durante el primer año, frente al 68% en los pacientes con PAD menor, siendo esta diferencia ES [33].

El remodelado auricular modifica la función sistólica pero sobre todo su complianza. La mayor rigidez de la aurícula izquierda transmite retrógradamente sin amortiguar la presión telediastólica del ventrículo izquierdo [34].

Por tanto se puede concluir que la HTP no se relaciona con el grado de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo ni con el grado de insuficiencia mitral y se encuentra relacionada con las anomalías diastólicas de la aurícula y del ventrículo izquierdo.

IMPORTANCIA DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR EN DIVERSAS CARDIOPATÍAS IZQUIERDAS:

1- Valvulopatía mitral:

La valvulopatía mitral de origen reumático continúa siendo una causa frecuente de HTP. En casi todos los casos existe algún grado de HTP reactiva pero solamente en el 5-12% de los pacientes presenta un carácter severo. Tras el tratamiento con recambio valvular o valvuloplastia las presiones pulmonares suelen disminuir de forma importante.

Umesan et al estudiaron la evolución de 1125 pacientes a los que se les realizó una valvuloplastia con balón por estenosis mitral severa. 315 pacientes presentaban HTP severa (definida como una PAPm > 50mmHg) y se compararon con el grupo sin HTP. Después de la valvuloplastia se produjo un descenso de la PAPm en ambos grupos, siendo este descenso más importante en el grupo con HTP severa (34.8 +/- 11.2 y 21.1 +/- 8.4 mmHg respectivamente). En ambos grupos se produjo un descenso similar en la PCP y el gradiente transmitral, con un aumento parecido del área valvular (1.77 +/- 0.4 frente a 1.84 +/- 0.5 cm²) [35].

Gamra et al evaluaron a 37 pacientes a los que se les realizó una valvuloplastia mitral con balón. Se dividió a los pacientes en dos grupos: los que habían normalizado las RVP (21 pacientes) y los que presentaban RVP elevadas de forma persistente. Los pacientes del segundo grupo tenían una edad media más elevada y presentaban fibrilación auricular con más frecuencia (63% frente a 29%). La edad, la presencia de ritmo sinusal, la PAPs y la existencia de insuficiencia mitral previa al procedimiento fueron predictores de la normalización de las RVP [36].

Li et al comprobaron en 56 pacientes con prótesis valvular mitral normofuncionante que el orificio valvular efectivo (OVE) ajustado a la superficie corporal está asociado a la presencia de HTP. 40 pacientes (71%) presentaban un OVE < 1.2 cm²/m². Se objetivó una correlación ES entre la PAPs y el OVE (r=0.64). Un 19% de los pacientes con un OVE > 1.2 cm²/m²

frente a un 68% de los pacientes con un OVE menor, presentaban HTP. Por lo tanto se concluyó que si se obtiene un área valvular tras la cirugía mayor de $1.2 - 1.3\text{cm}^2/\text{m}^2$, existe una menor probabilidad de presentar HTP tras el recambio valvular [37].

En la insuficiencia mitral severa existe HTP en más del 50% de los casos y como ocurre en la estenosis, influye en la sintomatología, el pronóstico y la morbilidad operatoria.

2- Valvulopatía aórtica:

El 65% de los pacientes con estenosis aórtica severa tienen HTP y el 15% en grado severo [38], esto probablemente se encuentre en relación con la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo y no con el área valvular o la función sistólica.

Malouf et al analizaron las características clínicas y la evolución de 47 pacientes con estenosis aórtica severa y HTP. La edad media fue de 78 años y el 80% de los pacientes se encontraban en clase funcional III-IV de la NYHA. 37 pacientes (79%) fueron intervenidos y la mortalidad perioperatoria fue del 16%. La presencia de HTP severa fue un predictor de mortalidad ($\text{OR}=3.14$), mientras que la función sistólica del ventrículo izquierdo y la necesidad de realización de cirugía de revascularización coronaria no lo fueron. Tras la cirugía de recambio valvular, la reversibilidad de la HTP depende del orificio valvular efectivo de manera similar a lo que ocurre en la estenosis mitral [39].

3- Insuficiencia cardíaca no valvular:

En los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, la presencia de HTP es un factor pronóstico muy importante, siendo un marcador de morbilidad y mortalidad en los pacientes con miocardiopatía dilatada.

Abramson et al estudiaron mediante ecocardiograma transtorácico a 108 pacientes con miocardiopatía dilatada idiopática o isquémica con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo. La mortalidad en los pacientes con una velocidad alta en la medición de la insuficiencia tricúspide (> 2.5 m/s), fue más elevada que la que presentaron los pacientes con velocidad menor (57% frente a 17%). El número de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca fue también mayor en el primer grupo (75% frente al 26%) [40].

Cappola et al estudiaron a 1134 pacientes con diversas miocardiopatías (principalmente miocardiopatía dilatada idiopática y miocarditis). Se realizó una evaluación prospectiva mediante cateterismo derecho para analizar la influencia de la HTP en la mortalidad. La PAPm fue el factor predictor más importante de mortalidad por causa cardiovascular. Por cada 5 mmHg de incremento, la tasa de mortalidad se incrementó 1.2 veces. Esta asociación fue más importante en los pacientes con miocarditis (OR de 1.85; IC 95%: 1.5 - 2.29) [41].

Existe una relación directa entre el grado de HTP y la capacidad funcional, probablemente por un aumento en la postcarga a nivel del ventrículo derecho (VD).

Butler et al relacionaron las RVP con el consumo pico de oxígeno (VO_2) en la ergoespirometría en 320 pacientes con insuficiencia cardíaca que presentaban disfunción sistólica del ventrículo izquierdo. Se dividió a los pacientes en 4 grupos según el grado de RVP: 1) normal (< 1.5 UW), 2) levemente elevadas (1.5 a 2.49 UW), 3) moderadamente elevadas (2.5 a 3.49 UW) y 4) severamente elevadas (> 3.5 UW). El VO_2 en cada grupo fue respectivamente: 13.9 ± 3.7 ; 13.7 ± 3.4 ; 11.8 ± 2.4 y 11.5 ± 2.6 ml/kg/min; Estas diferencias fueron ES [42]

Di salvo et al estudiaron a 67 pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, en clase funcional III-IV de la NYHA, con una FE del ventrículo izquierdo media del 22%. Se realizó a todos los pacientes una ergometría y una estudio isotópico para valorar la función ventricular derecha e izquierda. El VO_2 medio fue de 11.8 ± 4.2 ml/kg/min. En el análisis de

riesgos el único factor independiente predictor de supervivencia fue la presencia de una FE del ventrículo derecho mayor del 35% en reposo y en ejercicio. El IC, el VO_2 y la FE del ventrículo izquierdo no fueron factores predictores de supervivencia [43].

La influencia de la HTP en la supervivencia probablemente también esté en relación con el deterioro en la función del ventrículo derecho (34).

Polar et al estudiaron a 34 pacientes con disfunción sistólica del ventrículo derecho y clínica de insuficiencia cardiaca secundaria a enfermedad coronaria. Los pacientes con FE del ventrículo derecho < 35% tuvieron una mortalidad mayor a los 2 años (71 frente a 23%). Los pacientes con mayor disfunción del ventrículo derecho presentaban peor FE del ventrículo izquierdo asociada, mayor incidencia de EPOC y más frecuencia de antecedente de infarto inferior aunque estas diferencias no fueron ES. Así pues, múltiples factores intervienen en la disfunción del ventrículo derecho, incluyendo la HTP.

Gavazzi et al analizaron mediante cateterismo derecho a 142 pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo en clase funcional III-IV de la NYHA. El perfil hemodinámico fue el siguiente: FE media del ventrículo izquierdo 20.2 +/- 6%, PCP 23.1 +/- 11 mmHg y una FE del ventrículo derecho del 23.2 +/- 12.4%. Durante el seguimiento 33 pacientes fallecieron, 41 fueron trasplantados y 68 estaban vivos. En el análisis multivariante la variable pronóstica independiente más importante fue la presencia de una FE del ventrículo derecho < 25% [44].

Otros trabajos posteriores han mostrado resultados similares [45]. Ghio et al realizaron un cateterismo derecho con determinación de la PAPm y de la FE del ventrículo derecho a 377 pacientes consecutivos con insuficiencia cardiaca. Durante un seguimiento de 17 +/- 9 meses, 105 pacientes fallecieron y 35 fueron trasplantados de forma urgente. Se encontró una relación inversa entre la PAPm y la FE del ventrículo derecho ($r=0.66$). Durante el seguimiento se observó que los pacientes con HTP y disfunción del ventrículo derecho tenían un pronóstico peor que el resto de pacientes. La mortalidad fue 7 veces mayor que en los pacientes sin HTP con FE del ventrículo derecho normal, 3 veces mayor que los pacientes con HTP y FE del ventrículo derecho normal y 3.3 veces mayor que los pacientes

sin HTP y disfunción del ventrículo derecho. El pronóstico en estos últimos tres grupos fue similar. Por tanto existe una relación entre la función ventricular derecha y el grado de HTP. Los pacientes con HTP y disfunción del ventrículo derecho tienen peor pronóstico que el resto [46].

TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA:

El tratamiento de la HTP asociada a insuficiencia cardiaca es el de la propia insuficiencia cardiaca. Por ello la optimización del tratamiento con diuréticos, nitratos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o del receptor de la angiotensina, betabloqueantes y en los últimos años la terapia de resincronización miocárdica, mejoran en muchos casos la presión y las resistencias en el circuito menor [47-49]. En ocasiones se requiere el empleo de tratamiento inotrópico con dopamina, dobutamina, milrinona, levosimendan [50] o incluso la asistencia ventricular [49, 51].

Hasta el momento los tratamientos útiles en la HTP idiopática no han resultado efectivos en la HTP asociada a insuficiencia cardiaca.

La Prostaciclina (PC) se sintetiza en la célula endotelial mediante la metabolización del ácido araquidónico en Prostaciclina y Prostaglandina E₂. Su función se realiza por medio de la activación de la Adenilatociclasa que produce Adenosin monofosfato cíclico (AMPc) intracelular. La producción es iniciada por la enzima Fosfolipasa A₂ que actúa sobre la membrana fosfolipídica liberando ácido araquidónico y mediante la Prostaciclina sintetasa se obtiene PC. La función de la PC es local causando relajación del músculo subyacente y disminuyendo la agregación plaquetaria. Además aumenta la actividad de enzimas que metabolizan los ésteres de colesterol en la célula muscular lisa, inhibe la acumulación de éstos por parte de los macrófagos y previene la liberación de factores de crecimiento que causan engrosamiento de la pared vascular, por lo que también tiene un efecto antiproliferativo. La capacidad del endotelio para generar PC disminuye con la edad y en pacientes con diabetes mellitus o aterosclerosis.

La PC se utiliza en la evaluación de la vasorreactividad del lecho vascular pulmonar de manera aguda produciendo disminución de la PCP, de las RVP y las RVS y un aumento del IC. Su administración crónica, por causas no conocidas produce aumento de la mortalidad en los pacientes tratados.

En el ensayo clínico FIRST se incluyeron 471 pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, en clase funcional III-IV de la NYHA pese a tratamiento óptimo. Se asignó de manera randomizada a los pacientes a tratamiento con epoprostenol o con los cuidados habituales. El tratamiento con epoprostenol produjo un aumento significativo en el IC (1.8 a 2.6 l/min/m²), un descenso de la PCP (24 a 20 mmHg) y un descenso de las resistencias vasculares periféricas (20.7 a 12.3 UW). El ensayo finalizó de manera precoz al objetivarse una tendencia hacia la disminución de la supervivencia en los pacientes tratados con epoprostenol, sin evidenciarse un aumento en la distancia recorrida en el test de 6 minutos, la calidad de vida o una disminución de la morbilidad [52].

El ON inhalado reduce el GTP y las RVP, pero no reduce la presión pulmonar y de hecho la reducción del GTP se asocia a un aumento de la presión de llenado del ventrículo izquierdo. Este fenómeno probablemente sea producido por un descenso de las RVP y por un aumento del retorno venoso a un ventrículo izquierdo disfuncionante.

Hare et al analizaron el efecto del ON inhalado en 8 pacientes que requirieron la implantación de una asistencia ventricular izquierda. Se midió la presión en la aurícula izquierda y las presiones pulmonares, objetivándose un descenso del 25% en las RVP con un aumento de la presión en aurícula izquierda de 12 a 15 mmHg [53]. Por ello el ON no está indicado en el tratamiento crónico de la insuficiencia cardiaca [54]. El ON sí ha sido útil en la valoración de la vasorreactividad pulmonar en los pacientes candidatos a trasplante cardiaco [55], en el soporte perioperatorio en cirugías cardiacas de alto riesgo [56] y en el tratamiento del fallo ventricular derecho tras el trasplante cardiaco [57].

El citrato de sildenafil es un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5 que mediante el aumento de los niveles de GMP cíclico produce relajación del músculo liso vascular y vasodilatación. Sus efectos agudos a nivel hemodinámico en pacientes con insuficiencia cardiaca son la reducción de la presión y la resistencia vascular pulmonar, en mayor grado que la sistémica, sin modificar la PCP ni el índice cardiaco [58]. Por tanto el

sildenafil es útil en la valoración de la vasorreactividad en pacientes con insuficiencia cardíaca [59, 60]. Con respecto al tratamiento crónico, su utilidad se desconoce en el momento actual.

Los antagonistas selectivos (Darusentán) y no selectivos (Tezosentan y Bosentan) de los receptores de la endotelina demostraron en modelos experimentales de insuficiencia cardíaca una mejoría hemodinámica en el remodelado ventricular y la supervivencia [61]. Por el contrario los resultados de los ensayos en humanos no han demostrado ningún beneficio clínico, hemodinámico ni en la disminución de la morbimortalidad [62-65].

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DEL TRASPLANTE CARDIACO:

Desde marzo de 1984 hasta diciembre de 2005 se realizaron en España un total de 4764 trasplantes cardíacos ortotópicos. Aproximadamente el 80% de los pacientes fueron varones y la edad media estuvo en torno a los 50 años. Las indicaciones más frecuentes de trasplante son la miocardiopatía dilatada isquémica y la miocardiopatía dilatada idiopática que suman el 70% de los casos. La miocardiopatía dilatada de origen valvular llega a ser la causa en el 10% de los casos. Otras etiologías como la miocardiopatía dilatada enólica, las cardiopatías congénitas o la miocardiopatía restrictiva son mucho menos frecuentes [66] (Ver figura 4 y 5).

Figura 4. Distribución anual por edad de los pacientes sometidos a TCO en España (Tomado de Almenar et al).

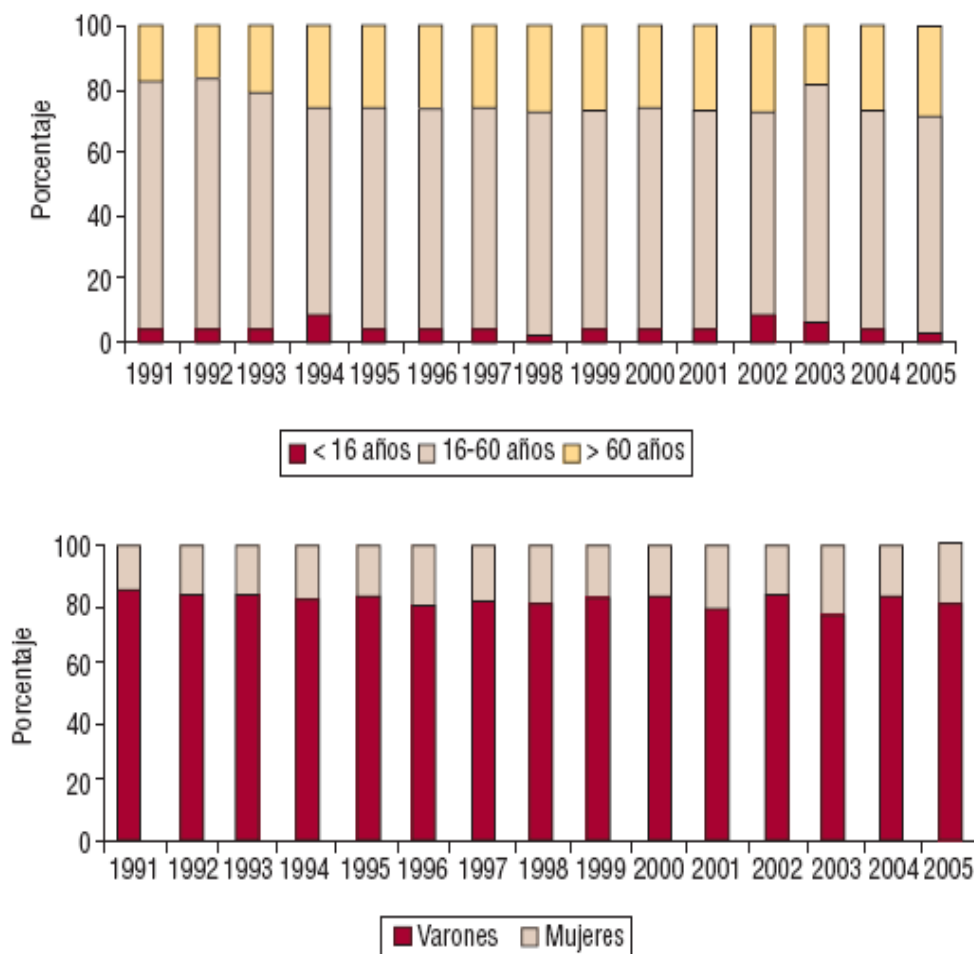
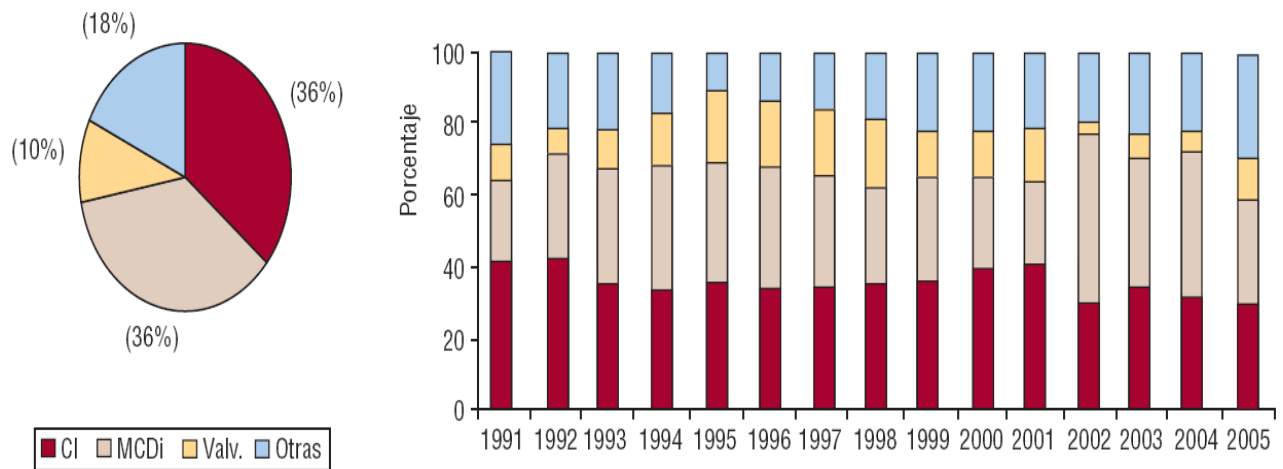


Figura 5. Enfermedad de base que motiva el trasplante y su distribución anual (Tomado de Almenar et al).



La supervivencia tras el trasplante cardiaco ha ido evolucionando a lo largo de los años. Actualmente la mortalidad precoz (primeros 30 días tras el trasplante) es del 10%. La probabilidad de supervivencia al año, a los cinco años y a los diez años es del 75, 65 y 50% respectivamente.

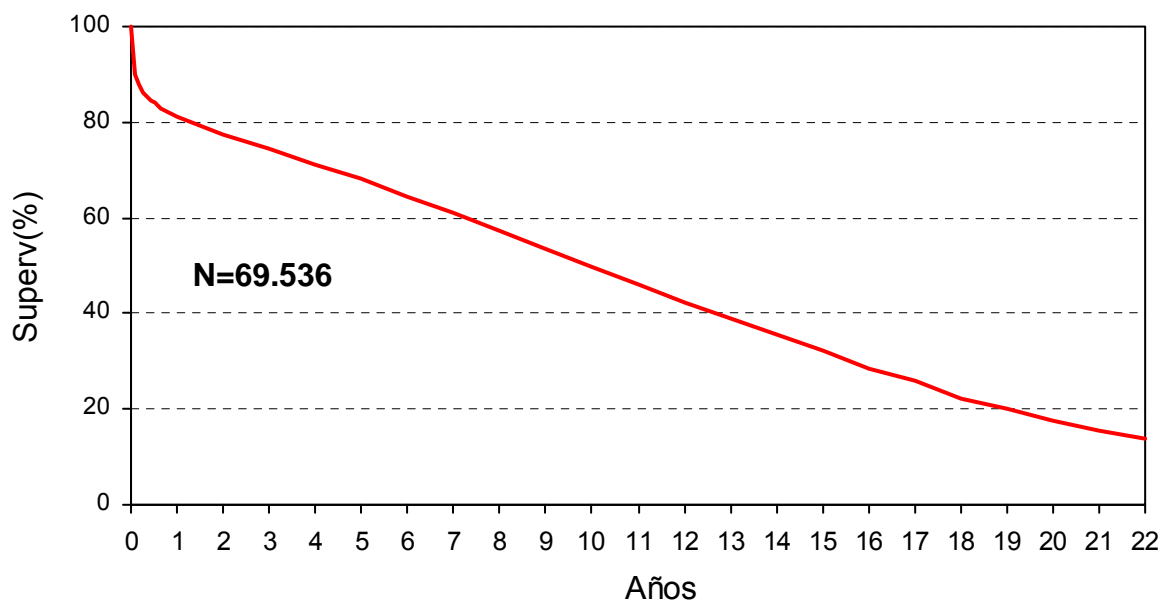
Las causas de fallecimiento varían según el momento del trasplante. Durante el primer mes la causa más frecuente es el fallo agudo del injerto, durante el primer año las infecciones oportunistas y el rechazo agudo y a partir del primer año los tumores, la enfermedad vascular del injerto y la muerte súbita.

Estos resultados son similares a los obtenidos en registros internacionales [67].

FACTORES ASOCIADOS A LA SUPERVIVENCIA EN EL TRASPLANTE CARDIACO:

La mediana de supervivencia de los pacientes que se someten a un trasplante cardiaco es de 10 años, estos datos son similares tanto en nuestro país como a nivel mundial. La mediana de supervivencia de los pacientes que sobreviven el primer año post-trasplante es de 13 años. En la curva de supervivencia existe un descenso rápido durante los primeros seis meses y a partir de ese momento existe un descenso lineal de aproximadamente el 3,5% anual que se mantiene de forma constante. En los últimos 5 años se ha producido una mejora en la supervivencia en los primeros 6-12 meses debido principalmente al uso de asistencias ventriculares, la valoración exhaustiva de la HTP y el uso de anticuerpos antilinfocito. La supervivencia a medio y largo plazo no se ha modificado significativamente en los últimos años (Ver figura 6).

Figura 6. Curva de supervivencia en los pacientes con TCO (Tomado de Taylor et al).



Existen numerosas variables que se han asociado a una mayor mortalidad en los receptores de trasplante cardiaco. Los factores de riesgo

de mortalidad tras el trasplante dependientes del receptor descritos en los registros multicéntricos son: la presencia de unas RVP > 3 UW, la necesidad de soporte circulatorio (asistencia ventricular o balón intraaórtico de contrapulsación), la edad avanzada, el sexo femenino, cifras séricas de creatinina elevadas, datos de insuficiencia hepática, el antecedente de esternotomía previa y la etiología isquémica [68, 69]. Hay otros factores que han sido identificados en estudios no multicéntricos, existiendo numerosas discrepancias entre los distintos trabajos, probablemente en relación con los diferentes criterios de selección, el volumen de pacientes trasplantados y el tiempo de experiencia de cada equipo.

Como ya hemos mencionado previamente, uno de los factores más importantes es la presencia de HTP pre-trasplante que se analizará de forma independiente en un apartado ulterior.

Los datos obtenidos en el registro internacional de trasplantes analizando 73.000 pacientes desde 1990 hasta 2004, muestran diversos factores de riesgo de mortalidad.

Dentro de la mortalidad durante el primer año post-trasplante destacan la necesidad de asistencia ventricular, requerir diálisis antes del trasplante, el sexo femenino, la historia de cardiopatía isquémica, la edad del donante y el receptor, el peso del receptor, el tiempo de isquemia durante la cirugía, la PAPd y los valores séricos de creatinina y bilirrubina del receptor.

En el análisis de la mortalidad a cinco años condicionada a la supervivencia durante el primer año, los factores de riesgo de mortalidad dependientes del receptor son la historia de ictus previo al trasplante o antes del alta post-trasplante, la presencia de enfermedad vascular del injerto en el primer año post-trasplante, historia de diabetes mellitus, haber recibido tratamiento para el rechazo agudo durante el primer año post-trasplante, la edad, el peso, la bilirrubina y la creatinina sérica en el pre-trasplante [66, 67].

En estudios con una población más reducida se han detectado otros posibles factores asociados a la mortalidad post-trasplante.

Kirsch et al analizaron los factores de riesgo asociados a la mortalidad a los tres meses del trasplante en 234 pacientes desde 1979 hasta 1996. Estos fueron la edad, la presencia de datos de insuficiencia hepática y la discordancia (*missmatch*) en el sexo del donante y el receptor [70].

Butler et al analizaron los factores de riesgo de mortalidad a largo plazo en 182 pacientes trasplantados entre 1993 y 2000. El índice de masa corporal del receptor, la historia de esternotomía previa al trasplante y el tiempo de isquemia del donante fueron factores predictores de mortalidad [71].

Almenar et al analizaron los factores de riesgo de mortalidad precoz en 125 pacientes desde 1987 a 1996. Los parámetros con valor predictivo independiente de mortalidad fueron la realización del trasplante de forma urgente, el peso del receptor, el tiempo de circulación extracorpórea y la esternotomía previa al trasplante [72].

A continuación se describen estos factores de forma individual y más detallada:

1- Edad:

Actualmente se acepta de forma generalizada que se debe valorar para trasplante a pacientes menores de 70 años. Se ha podido demostrar una supervivencia similar en los grupo de pacientes mayores comparados con los pacientes más jóvenes.

Zuckermann et al compararon a los pacientes trasplantados menores de 60 años con los pacientes entre 60 y 64 y los mayores de 65 años sin encontrar diferencias en la supervivencia a diez años, siendo las causas de muerte similares en todos los grupos. Tampoco hubo diferencias en el número de infecciones severas, en el desarrollo de insuficiencia renal crónica, aparición de neoplasias o en la presencia de enfermedad vascular

del injerto. Se objetivó un menor número de episodios de rechazo agudo en el grupo de pacientes mayores y una menor necesidad de mantener el tratamiento esteroideo de base. Por ello, es posible que en los pacientes de mayor edad exista una menor actividad del sistema inmune que favorezca un menor número de episodios de rechazo y una menor necesidad de terapia inmunosupresora [73].

Demers et al obtuvieron resultados similares salvo una tendencia mayor al desarrollo de síndromes linfoproliferativos en los pacientes entre 60 y 70 años [74]. Existen otros trabajos que confirman estos resultados [75-78].

John et al propusieron la posibilidad de que los cambios en la inmunidad asociados a la edad pudieran mejorar paradójicamente la supervivencia al presentar un menor número de episodios de rechazo agudo [79].

Por el contrario Borkon et al objetivaron en 153 pacientes trasplantados una menor supervivencia en los mayores de 55 años en relación con una mayor incidencia de infecciones [80].

En nuestro medio Peraira et al encontraron una menor supervivencia en los pacientes mayores de 65 años comparada con los pacientes más jóvenes. Pese a ello, obtuvieron resultados similares a los anteriormente expuestos con respecto a episodios de rechazo agudo, infecciones y enfermedad vascular del injerto [81].

2) Sexo:

Aproximadamente el 20% de los receptores de trasplante cardiaco son mujeres. Existen datos contradictorios con respecto al hecho de que el sexo femenino sea un factor de riesgo de rechazo agudo o muerte [68, 69, 82].

Esmore et al evaluaron a 150 pacientes (27 mujeres), no encontrando diferencias en la mortalidad a un año al realizar el análisis por

sexos aunque sí objetivaron un mayor número de episodios de rechazo agudo e infecciones [83].

Fabbri et al evaluaron retrospectivamente a 40 mujeres y 316 hombres que recibieron un TCO. En los primeros 90 días post-trasplante casi el doble de mujeres fallecieron y los episodios de rechazo agudo como causa de muerte fueron más frecuentes en este grupo [84].

Prendergast et al evaluaron a 98 mujeres y 105 hombres sin encontrar diferencias en la supervivencia o en el número de episodios de rechazo agudo en el primer año post-trasplante. Se objetivó que la discordancia en el sexo entre donante y receptor (missmatch), aumentaba el número de episodios de rechazo y la mortalidad en el primer año [85].

Los datos obtenidos por el Cardiac Transplant Research Database confirmaron que la discordancia en el sexo aumentaba la mortalidad pero no el número de episodios de rechazo agudo. No se encontraron diferencias en la mortalidad global por sexos pero se comprobó que la historia de embarazo previo aumentaba el riesgo de rechazo [69].

c) Asistencia ventricular:

Pese a que en los grandes registros aparece como un factor de riesgo de mortalidad, no queda claro si la utilización de la asistencia ventricular aumenta la mortalidad *per se* o simplemente los pacientes que la requieren se encuentran en una situación clínica más grave. Numerosos estudios no han encontrado diferencias en la mortalidad a seis meses en estos pacientes [86-89].

d) Etiología isquémica:

La cardiopatía isquémica es la causa más frecuente de insuficiencia cardiaca que requiere trasplante cardiaco pero también es una enfermedad sistémica que puede favorecer la enfermedad vascular del injerto (EVI), la enfermedad cerebrovascular o la arteriopatía periférica tras el trasplante.

John et al analizaron los factores de riesgo independientes de mortalidad a 10 años tras el trasplante y la etiología isquémica fue el único factor asociado [79].

Aziz et al compararon la evolución a diez años de los pacientes trasplantados de origen isquémico (133) frente a los que presentaban miocardiopatía dilatada idiopática (87). Los primeros desarrollaron con más frecuencia diabetes mellitus, dislipemia, desórdenes vasculares y enfermedad vascular del injerto [90].

e) Obesidad:

Los pacientes obesos tienen mayor morbilidad y mortalidad después de una cirugía cardíaca [91-93], esto es consecuencia de una peor cicatrización de las suturas, un mayor riesgo de infecciones y de trombosis venosa profunda. Varios estudios han demostrado un aumento de la mortalidad a largo plazo tras el TCO en los pacientes con un índice de masa corporal (IMC) mayor de 30 Kg/m², observándose también un mayor número de episodios de rechazo [94-96]. Otros trabajos han demostrado que la obesidad es un factor de riesgo para el desarrollo de vasculopatía del injerto [95] y de un aumento de la mortalidad y una mayor tasa de infecciones tras el trasplante [96]. Por lo tanto, se debe procurar que los pacientes con un IMC > 30 Kg/m² y/o un porcentaje del peso ideal > 140% pierdan peso antes de ser incluidos en lista de trasplante.

Lietz et al compararon a 474 pacientes trasplantados distribuyéndolos en grupos según el IMC. Se encontró un aumento de la mortalidad a 30 días y a cinco años en los pacientes con un IMC > 20 Kg/m². También se objetivó un mayor número de episodios de rechazo agudo, siendo éstos más precoces. Sin embargo la incidencia de EVI fue similar en ambos grupos [94].

Grady et al analizaron la presencia de obesidad mediante el IMC y el porcentaje de peso respecto al peso ideal (PPI) en 4515 pacientes trasplantados. Los pacientes con un PPI > 140% presentaron un mayor

riesgo de mortalidad precoz aunque este resultado no se confirmó en el grupo de mujeres. Se objetivó un mayor número de infecciones en los pacientes varones con PPI > 140% e historia de cardiopatía isquémica. La obesidad no se asoció con una mayor incidencia de rechazo agudo o enfermedad vascular del injerto tras el trasplante. De los dos índices utilizados el PPI fue mejor predictor de mortalidad que el IMC [96].

Kocher et al evaluaron la influencia de la obesidad en la supervivencia en 612 pacientes trasplantados. Estratificaron retrospectivamente a los pacientes según el IMC sin objetivar que la obesidad, definida como un $IMC > 27 \text{ Kg/m}^2$, fuera un factor de riesgo de mortalidad aunque la incidencia de complicaciones infecciosas en la herida quirúrgica fue mayor en el grupo de pacientes obesos [97].

f) Neoplasia previa:

Cualquier neoplasia activa salvo las de origen cutáneo (excluyendo el melanoma), ha sido contraindicación absoluta de TCO. Actualmente los pacientes con historia de neoplasia en remisión durante más de cinco años o tumores de bajo grado como las neoplasias prostáticas o tumores intestinales localizados y resecados, pueden ser aceptados como candidatos a TCO. El tiempo en remisión para la realización del TCO parece arbitrario y depende del tipo de neoplasia. Numerosos trabajos confirman la posibilidad de trasplante en pacientes con neoplasia previa [98-102]. Por tanto cuando la probabilidad de recurrencia es baja y se confirma la ausencia de metástasis, se puede valorar la inclusión en lista de trasplante.

g) Diabetes mellitus:

La diabetes mellitus pre-trasplante se ha descrito como un factor de riesgo de mortalidad a largo plazo tras el TCO [103, 104].

Munoz et al compararon a 305 pacientes trasplantados no diabéticos con 37 pacientes diabéticos sin encontrar diferencias en la supervivencia, el riesgo de rechazo agudo, infecciones o enfermedad vascular del injerto. Sí

objetivaron un aumento en las necesidades insulínicas [105]. Otros trabajos con un menor número de pacientes obtuvieron resultados similares [106].

Existen trabajos más recientes y con un mayor tamaño muestral que describen buenos resultados a medio plazo en pacientes con DM sin lesión de órganos diana [107].

La diabetes en pacientes con daño a nivel de algún órgano diana pese a un tratamiento óptimo, excepto la retinopatía o un mal control glucémico, supone una contraindicación relativa de TCO.

h) Insuficiencia renal:

La presencia de una disfunción renal irreversible (Filtrado glomerular < 40ml/min), es una contraindicación relativa para el TCO. Pese a ello actualmente se puede valorar la posibilidad de un trasplante riñón-corazón [108, 109].

La presencia de enfermedades sistémicas ha sido considerada clásicamente como una contraindicación para el trasplante durante muchos años ya que frecuentemente estas enfermedades podían recurrir o exacerbarse en los pacientes trasplantados. Sin embargo en los últimos años se han descrito numerosos casos de pacientes que han recibido un TCO con éxito. La amiloidosis sistémica sigue siendo una situación especial con resultados contradictorios y controvertidos [110-112].

SELECCIÓN DE LOS PACIENTES CANDIDATOS A TRASPLANTE CARDIACO:

La indicación de trasplante cardiaco se realiza ante un paciente con una cardiopatía grave en situación terminal, sin otra opción terapéutica posible y sin contraindicaciones para el mismo [113, 114]. Las indicaciones de trasplante cardiaco se resumen en la tabla 5 [115].

Los avances a nivel de tratamiento de la insuficiencia cardiaca y la limitada fuente de donantes hacen que los criterios de selección de receptores tengan como objetivo principal detectar a los pacientes que obtienen un mayor beneficio y presentan una mayor necesidad de TCO. Los objetivos básicos de la evaluación son:

- Confirmar la gravedad de la cardiopatía.
- Descartar otras terapias posibles (revascularización, reemplazo valvular, terapia de resincronización...etc).
- Verificar la ausencia de contraindicaciones.
- Estimar el pronóstico a corto plazo del paciente para decidir en qué momento se debe incluir al paciente en lista de espera.

Inicialmente se establecieron contraindicaciones absolutas para el TCO [116]. En los últimos años la tendencia ha sido valorar las condiciones que pueden incrementar la morbi-mortalidad tras el trasplante. La mayoría se pueden considerar como variables continuas, por lo que a veces resulta complicado establecer en qué momento la supervivencia post-trasplante se ve claramente disminuida. Actualmente se tiende a diferenciar entre contraindicaciones absolutas, relativas mayores y relativas menores [117]. Estas condiciones se enumeran en la tabla 6 y han sido descritas con mayor detalle en el apartado anterior [114, 115, 117, 118].

La indicación de trasplante se puede valorar también según la etiología que produce la situación de insuficiencia cardiaca (Ver tabla 8) [118].

Determinar el momento para la inclusión en lista de trasplante es difícil pero suele corresponder a una situación en la que el paciente se encuentra en clase funcional IV de la NYHA a pesar de tratamiento óptimo.

Las pruebas a realizar en la valoración inicial de un paciente candidato a trasplante cardiaco se describen en la tabla 7 [117].

Tabla 5. Indicaciones de trasplante cardiaco

I. Indicaciones absolutas

- Por deterioro hemodinámico debido a insuficiencia cardiaca
 - a) Shock cardiogénico rebelde al tratamiento
 - b) Dependencia demostrada de soporte inotrópico intravenoso para mantener la perfusión adecuada de los órganos
 - c) VO_2 máximo < 10 ml/Kg/min habiendo alcanzado el umbral anaeróbico
- Isquemia miocárdica grave con limitación de la actividad normal y no susceptible de revascularización o angioplastia percutánea
- Arritmias ventriculares sintomáticas, recurrentes y resistentes a todas las modalidades terapéuticas aceptadas

II. Indicaciones relativas

- VO_2 máximo 11 - 14 ml/Kg/min (o el 55% del previsto) y limitación significativa de la actividad funcional
- Isquemia inestable recurrente no susceptible de otra intervención
- Inestabilidad recurrente del equilibrio hídrico/función renal no atribuible a incumplimiento del régimen terapéutico

III. Indicaciones insuficientes

- Baja fracción de eyección del ventrículo izquierdo
- Historia de clase funcional previa III o IV de la NYHA
- Arritmias ventriculares previas
- VO_2 máximo > 15 ml/kg/min (o >55% del previsto)

VO_2 : Consumo pico de oxígeno.

Tabla 6. Contraindicaciones de trasplante cardiaco.

I. Contraindicaciones absolutas

- Enfermedades sistémicas concomitantes con mal pronóstico
- Neoplasias malignas con posibilidad de recidiva
- Diabetes Mellitus con afectación orgánica (retinopatía, nefropatía o neuropatía)
- Enfermedad aterosclerótica severa cerebral o vascular periférica
- Hipertensión arterial pulmonar severa e irreversible
- Enfermedad pulmonar severa (VEMS < 40%, CVF < 50%)
- Infección activa no controlada
- Enfermedad ulcerosa o diverticular activas
- Muy alto riesgo de incumplimiento terapéutico por motivos psiquiátricos, psicosociales o por abuso de drogas
- Edad biológica avanzada con una expectativa de vida inferior a 5 años con independencia de su enfermedad cardíaca

II. Contraindicaciones relativas menores

- Peso > 150% del peso ideal
- Infección VIH
- Diabetes Mellitus sin afectación orgánica
- Enfermedad aterosclerótica leve-moderada
- VHC de alto riesgo
- Insuficiencia renal en hemodiálisis
- Cirrosis
- Edad biológica > 65 años

III. Contraindicaciones relativas menores

- Peso del 120 al 150% del peso ideal
- Neoplasia con baja probabilidad de recidiva
- Enfermedad pulmonar no grave
- VHB o VHC de bajo riesgo
- Afección renal no grave sin hemodiálisis
- Afección hepática no grave sin cirrosis
- Riesgo de incumplimiento terapéutico por motivos psiquiátricos, psicosociales o de abuso de drogas previo

VEMS: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; **CVF:** capacidad vital forzada;

VHB: virus hepatitis B; **VHC:** virus hepatitis C.

Tabla 7. Pruebas complementarias en la evaluación pre trasplante.

Inmunocompatibilidad

- Grupo sanguíneo ABO
- Tipaje HLA
- Anticuerpos anticitotóxicos

Valoración de la severidad de la IC

- Ergoespiometría
- Ecocardiograma
- Electrocardiograma
- Cateterismo derecho (test vasodilatador si procede)

Evaluación de función sistémica

- Hemograma, Bioquímica con perfil renal, hepático, lipídico y muscular
- Estudio de coagulación
- Hormonas tiroideas
- Sistemático y sedimento de orina, Filtrado glomerular
- Proteinuria en orina de 24 horas
- Radiografía de tórax
- Ecografía abdominal
- Doppler de troncos supraaórticos (si indicado o >50 años)
- Densitometría (si indicado o >50 años)
- Ortopantomografía
- Exámen oftalmológico (si DM)

Serologías

- Hepatitis B y C, VIH, Sífilis (RPR), herpes simple, Varicela, Citomegalovirus, Toxoplasmosis, Epstein Barr (Ig G)
- Mantoux

Detección neoplasia

- Colonoscopia (si indicado o >50 años)
 - Mamografía (si indicado o >40 años)
 - PSA y tacto rectal (>50 años)
 - Exploración ginecológica (si indicado o >18 años)
-

Tabla 8. Indicaciones de TCO según etiología.

-
- I.** Disfunción sistólica (definida como FE<35%) de cualquier origen salvo:
 - Amiloidosis cardíaca
 - Sarcoma miocárdico
 - Miocardiopatía por VIH
 - II.** Cardiopatía isquémica con angina intratable
 - III.** Arritmia intratable
 - IV.** Miocardiopatía hipertrófica en clase funcional IV de la NYHA pese a tratamiento óptimo (incluido miomectomía, inyección de alcohol, marcapasos o reemplazo de válvula mitral)
 - V.** Cardiopatía congénita en la que el componente de hipertensión pulmonar fija no es una contraindicación
-

La valoración de la capacidad funcional del paciente se suele realizar mediante una ergometría con análisis del intercambio de gases respiratorios, técnica que permite medir el consumo máximo de oxígeno (cantidad máxima de oxígeno que el organismo puede absorber de la atmósfera, transportar a los tejidos y consumir por unidad de tiempo). Se expresa en valor absoluto ($\text{l} \cdot \text{min}^{-1}$) o relativo al peso corporal ($\text{ml} \cdot \text{Kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$). Utilizar este parámetro como valor absoluto tiene limitaciones y depende, entre otros factores, de la edad, el sexo y el peso [113, 119]. El valor de corte en los pacientes en tratamiento con Betabloqueantes es diferente al de los pacientes que no toleran esta medicación ya que la supervivencia es menor en el segundo grupo [120, 121].

Existen criterios de priorización para el TCO. Se incluye en lista de trasplante urgente a los pacientes con fallo primario del injerto en el periodo inicial y pacientes en situación de shock cardiogénico que se encuentren en tratamiento con balón intraaórtico de contrapulsación y/o ventilación mecánica y/o asistencia mecánica circulatoria. También se pueden incluir pacientes en situación de arritmias malignas incontroladas (tormenta arritmogénica). Los pacientes que no cumplen los criterios previos se incluyen en lista de trasplante electivo.

MANEJO DEL PACIENTE CON INSUFICIENCIA CARDIACA E HIPERTENSIÓN PULMONAR CANDIDATO A TRASPLANTE CARDIACO:

La Hipertensión pulmonar asociada a insuficiencia cardiaca es un factor de riesgo de mortalidad y morbilidad tras el trasplante cardiaco. La complicación fundamental asociada es el fallo precoz del injerto por disfunción ventricular derecha [103].

Los valores hemodinámicos por encima de los cuales la mortalidad durante los primeros meses post-trasplante aumenta significativamente son: un GTP mayor de 12 mm Hg y/o unas resistencias vasculares pulmonares precapilares mayores de 2.5 UW.

En los primeros estudios de mortalidad precoz ya se describía la presencia de unas RVP elevadas como factor de riesgo que aumentaba la mortalidad precoz post-trasplante [122].

Lopez-ciudad et al estudiaron la relación entre los parámetros hemodinámicos antes del trasplante y la tasa de mortalidad en la primera semana post-trasplante en 85 pacientes. 8 pacientes fallecieron durante el estudio (9.4%). Se objetivaron diferencias ES en la PAPs, la PAPm y el GTP en el grupo de fallecidos. El riesgo relativo de mortalidad en los pacientes con PAPs > 50mmHg fue de 10.4 y de 5.7 si las RVP eran mayores de 5 UW [123].

Almenar et al realizaron un análisis multivariante para determinar las posibles variables predictoras de mortalidad en los primeros 30 días post-trasplante en 125 pacientes. Se objetivó que los pacientes con unas RVP > 2.5 UW tenían un riesgo de mortalidad seis veces mayor [72].

Butler et al analizaron la mortalidad a 5 años en 182 trasplantados, observando que los pacientes con un GTP > 16 mmHg tenían un riesgo 4

veces mayor de mortalidad que el resto. No encontraron diferencias al analizar las RVP [71].

Costard-Jackle et al estudiaron la tasa de mortalidad en 293 pacientes trasplantados según la presencia o ausencia de unas RVP > 2.5 UW en la determinación hemodinámica previa al trasplante. Los pacientes con HTP severa tuvieron una mortalidad mayor a los tres meses (17.9% frente al 6.9%), siendo estas diferencias ES [124].

Delgado et al analizaron retrospectivamente a 112 pacientes receptores de TCO para determinar si la presencia en el estudio hemodinámico pre-trasplante de un GTP > 12 mm Hg o unas RVP > 2.5 UW influían en la supervivencia tras la intervención. La mortalidad precoz fue del 24.4% en el grupo con HTP severa y del 5.6% en el grupo con HTP no severa. En el análisis multivariante el único factor de riesgo asociado a la mortalidad precoz fue el IRVP [125]. Existen otros trabajos que muestran resultados similares [126, 127].

Bourge et al analizaron retrospectivamente la evolución de las presiones pulmonares en 182 pacientes que se sometieron a TCO. Estas disminuyeron durante la primera semana en todos los pacientes (con o sin HTP previa). Sin embargo, los pacientes con HTP pre-trasplante (definida como unas RVP > 4 UW), no llegaron a normalizar por completo dichas presiones [128].

Murali et al analizaron la mortalidad a los 30 días post-trasplante en 425 pacientes. En los dos primeros días la tasa de mortalidad fue tres veces mayor en los pacientes con un GTP > 15 mmHg o unas RVP > 5 UW. La mayoría de estos fallecimientos fueron por fracaso primario del injerto. La mortalidad en los días 3 a 7 y 8 a 30 post-trasplante fue similar en ambos grupos. La mortalidad en los días 0 a 2 y 8 a 30 fue mayor en mujeres que en hombres (16 vs 4% y 9.9 vs 2.8% respectivamente) [129].

Carrier et al analizaron retrospectivamente los posibles factores predictores de mortalidad precoz en 866 pacientes trasplantados desde

1981 hasta 1992. Concluyeron que la mortalidad precoz en los pacientes con unas RVP > 6 UW era cinco veces mayor que en los pacientes con valores inferiores [130].

Erickson et al revisaron las diferentes variables hemodinámicas en 109 receptores de trasplante cardíaco. La diferencia de mortalidad en el primer mes comparando los pacientes con GTP > 12 mmHg y el resto no alcanzó la significación estadística (11 vs 3%), pero la mortalidad a los 6 y a los 12 meses fue mayor (24 vs 5% y 36 vs 5% respectivamente) [131].

Frigerio et al analizaron los factores hemodinámicos asociados a la mortalidad precoz en 122 receptores de TCO. Se objetivó que la presión en aurícula derecha y el IRVP fueron factores de riesgo independientes. Los valores en los que las diferencias resultaron más significativas fueron la presencia de una PAD > 12 mmHg, un IRVP > 8 UW/m² y un GTP > 15 mmHg [132].

Existe una correlación positiva entre la presión pulmonar y la mortalidad perioperatoria. Los pacientes con un GTP > 15 mmHg o una PAPs > 60 mmHg son considerados de muy alto riesgo para la realización de un TCO [116, 133, 134].

Por lo tanto, en los casos en los que las cifras de GTP y/o RVP superen los límites previamente definidos, se recomienda la realización de un test vasodilatador (denominado también de vasoreactividad o de reversibilidad), para valorar el componente reversible de la HTP. En la literatura están descritos numerosos esquemas con diferentes fármacos para la realización del test (Ver tabla 9).

Diversos trabajos han demostrado que los pacientes que responden al test vasodilatador presentan una menor mortalidad tras el trasplante al compararlos con los pacientes no respondedores. Además esta mortalidad es similar a la de los pacientes que no presentan HTP severa. De entre todos los estudios realizados destacan los siguientes:

Tabla 9. Agentes utilizados en el test de reversibilidad pulmonar.

Agente	Administración	Dosis
<i>Oxígeno 100%</i>	Mascarilla facial	
Nitroglicerina	Sublingual (s.l)	0.8 mg
	Oral	5 mg
	Intravenoso (i.v)	10-200 mcg/Kg/min
Nitroprusiato	i.v	1-5 mcg/Kg/min
Prostaciclina	i.v	2-10 ng/Kg/min
ON inhalado	Mascarilla facial	MetaHb<0.025 de la Hb total
Adenosina	i.v	100 mcg/Kg/min
Milrinona	i.v	0.375-0.75 mcg/Kg/min
Nesiritide	i.v	0.01 mcg/Kg/min
Hidralazina	Oral	10-100 mg
Sildenafil	s.l	25-100 mg
Dobutamina	i.v	5-15 mcg/Kg/min
Dopamina	i.v	5-15 mcg/Kg/min

Ng: nanogramos; **Mg:** miligramos; **Mcg:** microgramos; **Kg:** kilogramo; **Min:** minuto.

Tenderich et al analizaron retrospectivamente la mortalidad a 1 mes y a un año en 400 pacientes con TCO sin encontrar diferencias ES entre los pacientes que presentaban unas RVP> 5 UW y/o un GTP> 15mmHg en el estudio pre-trasplante y los que tenían valores inferiores, si los primeros habían respondido al test vasodilatador [135].

Espinoza et al tampoco encontraron diferencias en la mortalidad, el desarrollo de fallo precoz del injerto o la presencia de disfunción del ventrículo derecho entre los pacientes con o sin HTP severa en el estudio pre-trasplante (definida como una PAPs> 50 mmHg y/o un GTP> 12mmHg y/o unas RVP> 3 UW), si la HTP era reversible [82].

Lindelov et al realizaron el seguimiento hemodinámico durante 5 años de 80 pacientes con TCO, encontrando una reducción continua de las presiones pulmonares, tanto en los pacientes con HTP severa (definida

como $RVP > 3 \text{ UW}$) que respondieron al test de reversibilidad, como en los que no la presentaban [136].

En el trabajo de Costard-Jackle descrito anteriormente se realizó un test vasodilatador con nitroprusiato sódico intravenoso a los pacientes que presentaban HTP severa. Los enfermos que conseguían alcanzar unas $RVP < 2.5 \text{ UW}$ sin que la presión arterial sistémica fuera menor de 85mmHg, tuvieron una mortalidad a los tres meses del 3.8%. Los pacientes que respondieron a expensas de un descenso excesivo de la presión arterial o no respondieron al test presentaron una mortalidad del 27.5% y el 40.3% respectivamente [124].

Drakos et al analizaron la mortalidad a un mes y a un año de 222 pacientes que recibieron un TCO desde 1993 hasta 2002. Realizaron un test vasodilatador con nitroglicerina sublingual, nitroprusiato sódico o milrinona intravenosa a los pacientes que presentaban unas $RVP > 3 \text{ UW}$ en la evaluación hemodinámica pre-trasplante. No se encontraron diferencias ES en la mortalidad entre los pacientes sin HTP y los pacientes con HTP que respondieron al test vasodilatador, independientemente del nivel de RVP basales [126].

Goland et al analizaron retrospectivamente la supervivencia de 410 pacientes que recibieron un TCO desde 1989 hasta 2004. A los pacientes con unas $RVP > 3 \text{ UW}$ y/o un $GTP > 10 \text{ mmHg}$ en el estudio hemodinámico pre-trasplante se les realizó un test vasodilatador con diversos fármacos: nitroprusiato sódico, ON inhalado, dobutamina, milrinona o prostaciclina (en orden descendente de frecuencia). Se objetivó reversibilidad en el 85% de los pacientes. No se encontraron diferencias ES en la mortalidad post-trasplante a los 30 días ni al año. El 83% de los pacientes con HTP severa pre-trasplante presentaron un descenso de las RVP por debajo de 3 UW en el post-trasplante inmediato y se objetivó una mayor mortalidad durante el primer año en los pacientes que mantuvieron HTP residual tras la intervención [127].

Existen numerosos estudios que analizan la eficacia de diferentes fármacos para lograr la reversibilidad de la HTP severa al realizar el test vasodilatador:

Pamboukian et al analizaron retrospectivamente el resultado de la administración de milrinona, que tiene efecto vasodilatador e inotrópico positivo, en 19 pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada y HTP severa (definida como unas RVP > 3 UW o un GTP > 12 mmHg). La administración de milrinona produjo un descenso de las RVP, el IRVP, la PAPm y la PCP, produciendo un aumento del gasto cardíaco. No hubo cambios significativos en el GTP. Seis pacientes pudieron ser trasplantados [137].

Givertz et al estudiaron el uso de milrinona en la valoración de la reversibilidad de la HTP en 27 pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada y unas RVP > 2.5 UW. Los pacientes que recibieron milrinona experimentaron un descenso de las RVP del 31%, de la PAPm del 12% y de la PCP del 16% y a un aumento del GC del 42% sin alterar el GTP [138].

Bundgaard et al estudiaron a 17 pacientes con insuficiencia cardíaca y HTP (definida como unas RVP > 2.5 UW), a los que se realizó un test de infusión de nitroglicerina antes del trasplante y posteriormente se les realizó un seguimiento hemodinámico a las 24 horas y a los 6 meses post-trasplante. Se produjo un descenso medio de las RVP (4.1 \pm 0.2 a 1.9 \pm 0.2 UW) y de la PAPm (41 \pm 2 a 26 \pm 1 mmHg) en el post-trasplante inmediato que no se modificó en los siguientes seis meses. El descenso de estos parámetros fue similar al objetivado mediante la infusión de nitroglicerina pre-trasplante (media de RVP 2.2 \pm 0.2 UW; media de PAPm 30 \pm 2 mmHg). Se concluye que tras el trasplante se produce un descenso de las RVP similar al producido tras la infusión de nitroglicerina antes de la intervención [139].

Zakliczynski et al analizaron 17 test vasodilatadores mediante la infusión de nitroprusiato sódico y no encontraron diferencias en la mortalidad a 30 días tras el trasplante en los pacientes con HTP reversible salvo si existía una caída marcada (<85 mmHg) de la presión arterial

sistólica. Las diferencias en la mortalidad fueron del 11% frente al 71% en este grupo de pacientes [140, 141]. Existen otros estudios con nitroprusiato sódico que muestran resultados similares [124].

Mahajan et al estudiaron la respuesta al test vasodilatador con ON inhalado en 21 pacientes evaluados para trasplante cardiaco. Se produjo un descenso medio de las RVP y del GTP del 25%. Nueve pacientes (42%), pudieron ser incluidos en lista de trasplante al alcanzar cifras aceptables de presión pulmonar [142].

Pagano et al compararon el efecto del ON inhalado en 10 pacientes con insuficiencia cardiaca y HTP frente a dos vasodilatadores intravenosos (nitroprusiato y prostaciclina), que suelen producir mayor hipotensión arterial sistémica. Se objetivó una reducción similar del GTP y de las RVP pero el ON no afectó a la presión arterial sistémica [143].

Semigran et al compararon el efecto del ON inhalado frente al nitroprusiato sódico en 16 pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada candidatos a trasplante cardiaco. El ON produjo un descenso mayor de las RVP (3.2 a 1.73 UW) frente al nitroprusiato (3.3 a 2.1 UW). La PAPm no se modificó significativamente con el ON, en cambio sí se produjo un descenso con el nitroprusiato pero se asoció a una caída de la presión arterial sistémica. El ON produjo un aumento de la PCP (26 a 32 mmHg) por un mecanismo no explicado [144]. Otros trabajos confirman estos resultados [145].

Lepore et al combinaron el uso de un inotrópico positivo (dipiridamol intravenoso) y un vasodilatador (ON inhalado), en la realización del test de vasoreactividad en 9 pacientes con insuficiencia cardiaca y HTP severa. Se objetivó que la combinación de fármacos produjo un descenso mayor de las RVP que el ON aisladamente. Se produjo además un aumento del índice cardiaco sin asociar un descenso de la presión arterial sistémica. La combinación de fármacos rescató a dos pacientes que no habían respondido al test con ON [146].

Klotz et al realizaron un protocolo con prostaciclina para la reducción de la presión pulmonar en pacientes candidatos a TCO con un GTP > 12 mmHg y/o unas RVP > 2.5 UW. El test vasodilatador se realizó en 61 pacientes (40%) y de éstos, 43 (71%), consiguieron un descenso de las presiones pulmonares por debajo de los límites definidos. En los pacientes respondedores se produjo un descenso en las RVP, el GTP, la PCP y la PAPm con un aumento del gasto cardiaco. No hubo diferencias ES en la mortalidad a los treinta días ni al año entre los pacientes con y sin HTP severa [147].

Montalescot et al evaluaron a 19 pacientes con insuficiencia cardiaca e hipertensión pulmonar mediante la realización de un test vasodilatador con infusión de prostaciclina. Se produjo un descenso de las RVP del 47% [148].

Von Scheidt et al analizaron la respuesta hemodinámica tras la infusión de dosis crecientes de prostaciclina en 92 pacientes candidatos a TCO que presentaban unas RVP > 2.5 UW y/o un GTP > 12 mmHg en el cateterismo basal. La prostaciclina redujo las RVP (4.1 \pm 2 a 2.1 \pm 1.1 UW) y el GTP (14 \pm 4 a 10 \pm 3 mmHg), la PAPm (39 \pm 9 a 29 \pm 9 mmHg) y la PCP (24 \pm 7 a 19 \pm 9 mmHg). Se objetivó también un aumento del gasto cardiaco (de 3.8 \pm 1 a 5 \pm 1.5 l/min). No se objetivó ningún caso de hipotensión sistémica severa. Solamente dos pacientes (1%) no pudieron ser incluidos en lista de TCO por persistir cifras de HTP no aceptables para el trasplante [149].

Haraldsson et al compararon el efecto de la prostaciclina inhalada frente al ON inhalado en la realización del test vasodilatador en diez pacientes candidatos a TCO con un GTP > 10 mmHg, sin encontrar diferencias significativas en la reducción de la PAPm (7% en ambos), el GTP (44 vs 38%), ni las RVP (43 vs 49%) [150].

Radovancevic et al compararon el efecto de la prostaciclina intravenosa frente al ON inhalado en 19 pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada y uno de estos criterios (RVP > 4 UW, GTP > 12 mmHg o PAPs > 60

mmHg). Se obtuvieron reducciones similares de las RVP (21 frente a 34%) y el GTP (42 frente a 47%), objetivándose una disminución de la presión arterial sistémica con la prostaciclina que no ocurrió con el ON. 14 pacientes fueron considerados respondedores. De entre éstos, 6 (46%) respondieron a ambos fármacos, 4 (27%) respondieron solamente a prostaciclina y 4 (47%) respondieron únicamente al ON. Por tanto se concluyó que ambos agentes tienen efectos similares salvo la hipotensión arterial y que existe una variabilidad individual de los pacientes en la respuesta [151].

Braun et al compararon la realización del test vasodilatador con prostaciclina inhalada frente a nitroglicerina sublingual en 23 pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada y unas RVP > 2.5 UW o un GTP > 12 mmHg. Se objetivó un descenso mayor de las RVP al utilizar prostaciclina inhalada frente a la nitroglicerina sublingual (de 4.3 a 3.37 y 2.61 UW respectivamente) [152].

Weston et al realizaron un test vasodilatador con prostaciclina inhalada en 6 pacientes con insuficiencia cardiaca y HTP que no respondieron al test con nitroprusiato sódico intravenoso. La prostaciclina inhalada produjo un descenso mayor que el nitroprusiato de la PAPs, la PAPm, las RVP y el GTP. Los autores concluyen que la prostaciclina inhalada tiene capacidad de revertir la HTP resistente al nitroprusiato en pacientes candidatos a TCO [153].

Kieler-Jensen et al compararon el efecto del ON inhalado en pacientes con insuficiencia cardiaca y HTP severa (RVP > 2.5 UW), con la prostaciclina intravenosa y el nitroprusiato sódico. El ON inhalado produjo un aumento de la PCP y un descenso del GTP y de las RVP (34 +/- 4% y 36 +/- 4% respectivamente). La prostaciclina y el nitroprusiato sódico también disminuyeron la RVP (50 +/- 6% y 33 +/- 5% respectivamente). La prostaciclina disminuyó el GTP, no así el nitroprusiato. Las resistencias vasculares sistémicas disminuyeron con la prostaciclina y el nitroprusiato (37 +/- 5% y 44 +/- 4% respectivamente). La relación RVP/RVS como índice de selectividad pulmonar disminuyó con el ON pero no con los otros vasodilatadores [154].

Allaedini et al evaluaron la eficacia del sildenafil (25 y 50 mg) por vía oral en 14 pacientes a los que se les realizó un test vasodilatador. En el 93% de los casos se obtuvo un descenso mayor del 20% en las presiones pulmonares y las RVP, siendo mayor el efecto a mayor dosis [59]. Gomez-Sánchez et al obtuvieron resultados similares en 7 pacientes [60].

Jabbour et al estudiaron el efecto de la administración crónica de sildenafil oral en pacientes con insuficiencia cardiaca candidatos a TCO con HTP resistente a otros fármacos vasodilatadores. Tras un seguimiento medio de 68 días se objetivó un descenso del GTP en 4 de los 6 pacientes (reducción media de 4.5 ± 7.3 mmHg) y de las RVP (reducción media 2.1 ± 3.4 UW) y de la PCP (descenso medio 5.5 mmHg) en 5 de los 6 pacientes. También se observó un aumento del GC en 5 de los 6 pacientes (aumento medio 0.58 l/min). Cuatro de los seis pacientes alcanzaron un $\text{GTP} < 15$ mmHg y pudieron recibir un TCO sin complicaciones posteriores [155].

Perez-Villa et al han descrito recientemente su experiencia con 7 pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada excluidos para TCO por presentar HTP severa irreversible ($\text{RVP} > 2.5$ UW) tras el test vasodilatador con nitroprusiato sódico. Los pacientes recibieron bosentan durante seis semanas y se repitió el estudio hemodinámico. Se objetivó un descenso de las RVP tras el tratamiento con bosentan (de 6 ± 2 a 3.8 ± 2 UW) y la PAPd (de 33 ± 7 a 23 ± 7 mmHg). Tras el ensayo terapéutico 5 pacientes alcanzaron unas $\text{RVP} < 2.5$ UW, por lo que pudieron ser transplantados sin complicaciones aunque dos tuvieron que continuar el tratamiento con bosentan tras el trasplante [156].

Haywood et al compararon los efectos hemodinámicos de la infusión de adenosina en dos dosis frente al nitroprusiato sódico como agente vasodilatador en 39 pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada. Los dos fármacos consiguieron una disminución de las RVP similar (41 vs 42%) pero la adenosina consiguió una disminución mayor del GTP (35 vs 30%), siendo las diferencias ES. Los pacientes que recibieron adenosina experimentaron

una caída menos importante de la presión arterial sistémica en comparación con los pacientes que recibieron nitroprusiato. Esto indica probablemente una mayor selectividad de la adenosina sobre el lecho vascular pulmonar. Por tanto, los autores consideran más favorable la utilización de adenosina frente a nitroprusiato en la realización de test de vasoreactividad pulmonar [157] .

Murali et al estudiaron a 66 pacientes candidatos a TCO con HTP mediante la realización de un test vasodilatador con diferentes agentes vasodilatadores (nitroprusiato sódico, nitroglicerina y prostaciclina) e inotrópicos (dobutamina y enoximona), para determinar cuál de estos agentes es más efectivo en la normalización de las presiones pulmonares. Todos los fármacos disminuyeron las RVP y aumentaron el GC de manera significativa. También se produjo un descenso en las presiones pulmonares y la PCP, salvo con la dobutamina. La prostaciclina fue el único fármaco que disminuyó significativamente el GTP y fue el que redujo de manera más importante las RVP [158].

Por lo tanto, se puede concluir que en el proceso de evaluación de la HTP en los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada y candidatos a trasplante cardíaco se debe optimizar el tratamiento farmacológico oral guiado por parámetros clínicos. Si en el cateterismo derecho se detecta HTP en valores que indiquen alto riesgo de mortalidad en el trasplante ($GTP > 12 \text{ mmHg}$ y/o $RVP > 2.5 \text{ UW}$), se realizará un test vasodilatador para evaluar el grado de reversibilidad de la HTP. Los fármacos más frecuentemente utilizados de forma aguda son el nitroprusiato sódico, la prostaciclina intravenosa, el ON inhalado y el sildenafil. De esta forma una gran parte de los pacientes se encuadrarán dentro de la categoría de HTP reversible y podrán ser candidatos a trasplante.

Existe un pequeño grupo de pacientes que en una primera evaluación hemodinámica presentan HTP irreversible, pero tras la aplicación de un tratamiento farmacológico intensivo (inotrópico y vasodilatador), se puede transformar en reversible. Este fenómeno se ha denominado condicionamiento vasodilatador. Para conseguirlo se puede realizar una

escalada terapéutica que puede incluir varios inotrópicos (dobutamina, milrinona, levosimendan) y vasodilatadores (sildenafil, prostaciclina intravenosa o prostaciclina inhalada). Con esta pauta se puede minimizar el número de pacientes excluidos para trasplante por HTP severa.

Los pacientes incluidos en lista de TCO en los que ha sido necesaria la realización de un test vasodilatador, requieren un seguimiento estrecho mientras aguardan el trasplante. Se debe mantener el tratamiento vasodilatador hasta el momento de la cirugía y se debe realizar una selección adecuada del donante que debe tener un peso en el límite alto respecto al receptor, no haber requerido tratamiento con inotrópicos o que se haya mantenido con bajas dosis de éstos y que esté previsto un tiempo de isquemia corto durante la intervención. Se debe también proteger el ventrículo derecho tras la cirugía mediante óxido nítrico inhalado y/o prostaciclina intravenosa [159-161].

OBJETIVOS:

1) Describir las características de los pacientes evaluados para trasplante cardíaco, en situación de insuficiencia cardíaca avanzada, en cuanto a variables demográficas, factores de riesgo cardiovascular, etiología de la insuficiencia cardíaca, tratamiento recibido y los resultados de las pruebas complementarias realizadas en el protocolo de evaluación.

2) Valorar los posibles factores de riesgo asociados a la presencia de hipertensión pulmonar.

3) Describir la respuesta hemodinámica de los pacientes a los que se realizó un test de vasorreactividad del lecho vascular pulmonar, en función del fármaco o fármacos utilizados y valorar posibles factores asociados a dicha respuesta.

4) Analizar la mortalidad a corto y largo plazo en los pacientes trasplantados en función de la presencia de hipertensión pulmonar y de otros posibles factores de riesgo.

MATERIAL Y MÉTODOS:

1- Población estudiada:

Se realizó un estudio observacional retrospectivo mediante la revisión de las historias clínicas de 445 pacientes consecutivos, con insuficiencia cardiaca avanzada, evaluados para trasplante cardiaco en la unidad de insuficiencia cardiaca, hipertensión pulmonar y trasplante cardiaco del hospital universitario Doce de Octubre de Madrid. El periodo de recogida de datos del estudio fue desde noviembre de 1990 hasta abril de 2002.

2- Variables:

En función de los objetivos expuestos en el apartado anterior se seleccionaron las siguientes variables para el análisis:

- Variables demográficas: edad, sexo, fecha de evaluación, talla (en centímetros), peso (en Kilogramos).

- Causa etiológica de la insuficiencia cardiaca: isquémica, idiopática, valvular, miocardiopatía dilatada por alcohol, miocardiopatía hipertrófica, miocardiopatía restrictiva, miocardiopatía por quimioterapia y cardiopatías congénitas.

- Tiempo de evolución (en meses) de la insuficiencia cardiaca, definido como el momento en el que se realizó el diagnóstico de la cardiopatía causante por primera vez.

- Presencia de factores de riesgo cardiovascular: hipertensión arterial, dislipemia, diabetes mellitus y tabaquismo.

- Tratamiento farmacológico recibido en el momento de la evaluación: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II), nitratos, espironolactona, antiagregantes y anticoagulantes.

- Resultados de pruebas complementarias, del cateterismo derecho basal y del test vasodilatador si se realizó. (Ver apartado siguiente).

Para la obtención de los distintos valores de las variables en cada paciente se diseñó una hoja de recogida de datos (ver Anexo I).

3- Pruebas complementarias:

Se aplicó a los pacientes un protocolo de evaluación diagnóstica y de selección de los candidatos a trasplante cardiaco ortotópico ajustada a las normas recomendadas en la literatura científica en cada momento del estudio. Dependiendo de la situación clínica del paciente algunas pruebas no fueron realizadas [113, 114].

Se recogieron los resultados de las siguientes pruebas complementarias:

- 1) Electrocardiograma: presencia o ausencia de ritmo sinusal.
- 2) Resultados ecocardiográficos obtenidos mediante ecocardiograma transtorácico. Se registraron los siguientes parámetros [162]:
 - Diámetro diastólico del ventrículo izquierdo (en mm).
 - Fracción de eyección del ventrículo izquierdo: Obtenida mediante el método Simpson o el de Teichholz.
 - Presencia de insuficiencia mitral moderada o severa determinada mediante el método volumétrico o mediante el

método del área de superficie proximal de isovelocidad.

- Presencia de insuficiencia tricúspide moderada o severa.

3) Ergoespirometría en tapiz rodante mediante el protocolo de Naughton o en cicloergómetro [163].

4) Estudio hemodinámico: Se realizó a todos los pacientes la medición de presiones pulmonares mediante cateterismo derecho con catéter de Swann-Ganz. En los pacientes clínicamente estables el cateterismo se realizó en la sala de hemodinámica, mientras que en los pacientes clínicamente inestables se realizó durante su estancia en la unidad coronaria [6].

Basándonos en los datos bibliográficos, se definió la hipertensión pulmonar en los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada como la presencia de una PAPm mayor o igual a 19 mmHg . Se definió la presencia de HTP severa, que requiere valorar la realización de un segundo cateterismo derecho tras optimización del tratamiento o un test agudo vasodilatador en los pacientes con un GTP>12 mmHg y/o unas RVP> 2.5 UW.

Los fármacos utilizados para la optimización terapéutica o el test vasodilatador se clasificaron en tres grupos fundamentales:

a) Vasodilatadores no selectivos:

- Nitroglicerina.
- Nitroprusiato sódico.

b) Inotrópicos positivos:

- Dopamina.
- Dobutamina.
- Milrinona.

c) Vasodilatadores pulmonares selectivos:

- Prostaciclina intravenosa.

Las diferentes dosis de los fármacos utilizados se describen en la Tabla 9.

Algunos pacientes recibieron varios tratamientos de grupos farmacológicos diferentes. Los pacientes que recibían prostaciclina se incluyeron dentro de este último grupo y los pacientes que recibieron inotropicos positivos y vasodilatadores no selectivos se incluyeron dentro del segundo grupo. Se registró si el paciente se encontraba en ese momento en tratamiento con balón de contrapulsación intra-aórtico.

3- Análisis estadístico:

Para la recogida de los datos clínicos y de los factores de riesgo se diseñó una base de datos con el programa Microsoft® Access para Windows.

El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS versión 13.0 para Windows (SPSS inc, Chicago, Illinois, EE.UU).

Las variables continuas se definieron mediante la media y la desviación típica y se compararon mediante el test t de Student. Para comparar varias medias (más de dos), se utilizó el test ANOVA.

Las variables discretas se definieron con su frecuencia y sus diferencias se analizaron mediante el test de la X^2 o el de Fisher si alguno de los valores esperados era menor de 5.

Los factores de riesgo potenciales para el desarrollo de hipertensión pulmonar se evaluaron inicialmente mediante un análisis univariante, estimándose el riesgo mediante la odds ratio (OR) y su intervalo de confianza al 95%. Las variables significativas, se incluyeron en un análisis multivariante de regresión logística múltiple

Para la estimación de la curva de supervivencia se utilizó el método de Kaplan-Meier y para analizar la influencia de los distintos factores en la mortalidad la regresión de Cox.

Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS:

1- DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN CON INSUFICIENCIA CARDIACA TERMINAL EVALUADA PARA TRASPLANTE CARDIACO:

1.1 Datos demográficos:

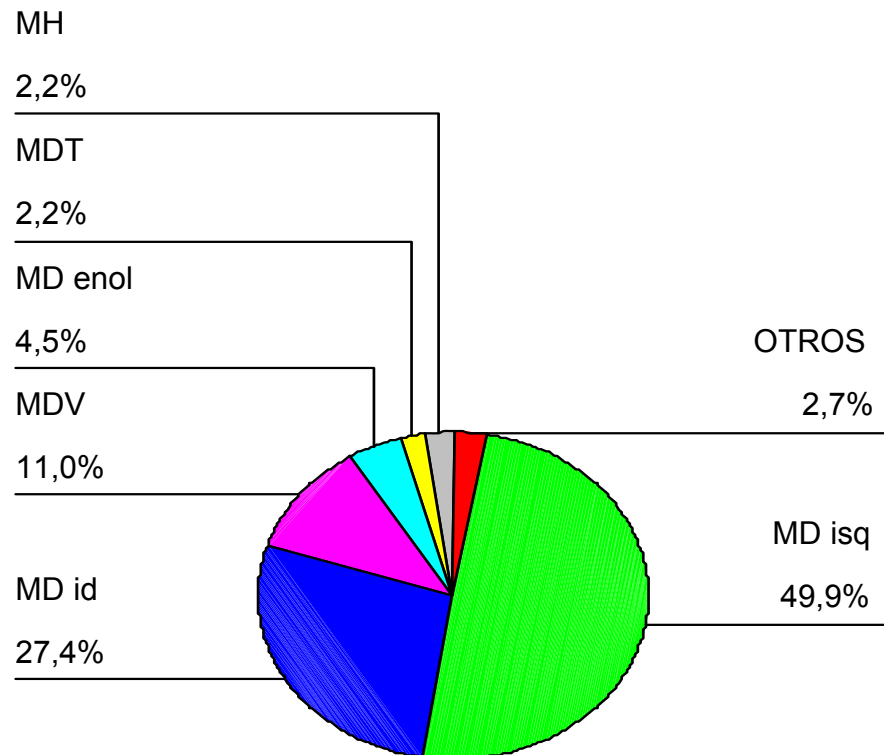
Desde noviembre de 1990 hasta abril de 2002 un total de 445 pacientes, 375 hombres (84.3%) y 70 mujeres (15.7%) con insuficiencia cardiaca avanzada de etiología diversa, fueron evaluados para trasplante cardiaco en la unidad de insuficiencia cardiaca, trasplante cardiaco e hipertensión pulmonar del Hospital Universitario Doce de Octubre, en Madrid. La edad media de los pacientes fue de 51.8 +/- 10.5 años, con un rango entre 13 y 69 años.

1.2 Distribución etiológica:

La distribución por orden de frecuencia de las etiologías causantes de insuficiencia cardiaca terminal fue la siguiente (Ver figura 7):

- Miocardiopatía dilatada isquémica (MD isq): 222 pacientes (49.9%).
- Miocardiopatía dilatada idiopática (MD id): 122 pacientes (27.4%).
- Miocardiopatía dilatada de origen valvular (MDV): 49 pacientes (11%).
- Miocardiopatía dilatada de origen enólico (MD enol): 20 pacientes (4.5%).
- Miocardiopatía hipertrófica (MH): 10 pacientes (2.2%).
- Miocarditis (MDT): 10 pacientes (2.2%).
- Otras etiologías: 12 pacientes (2.7%).

Figura 7. Distribución etiológica de los pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada.



MDisq: Miocardiopatía dilatada isquémica; **MDid:** Miocardiopatía dilatada idiopática; **MDV:** Miocardiopatía dilatada valvular; **MDenol:** Miocardiopatía dilatada enólica; **MH:** Miocardiopatía hipertrófica. **MDT:** Miocarditis.

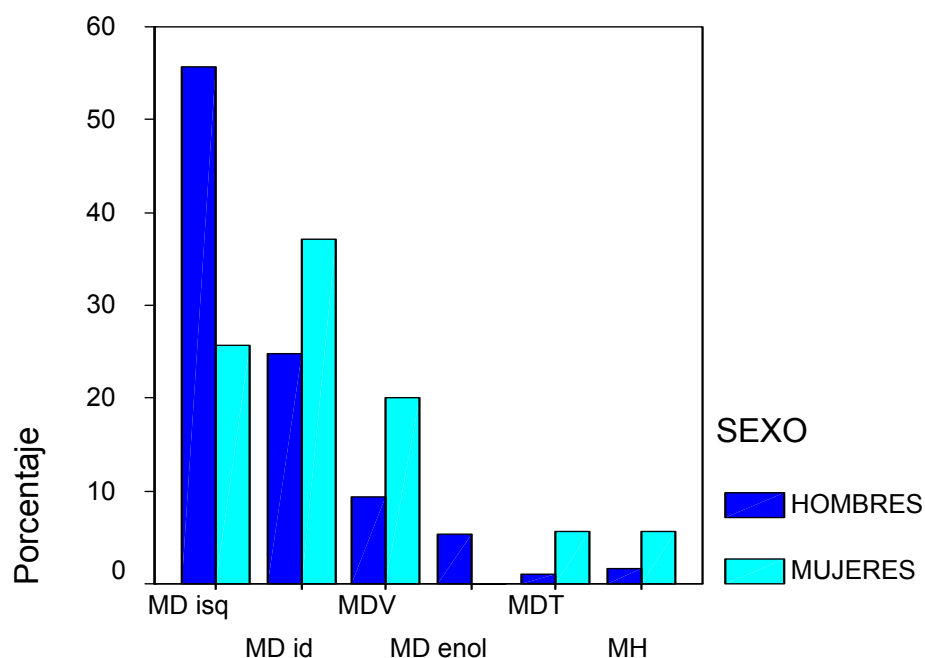
En el análisis por sexos destaca que en el grupo de los hombres, la causa más frecuente de insuficiencia cardiaca fue la cardiopatía isquémica (55.7%), seguida de la MDid (26.7%), mientras que en las mujeres la prevalencia de cardiopatía isquémica fue inferior (25.7%) y la etiología más frecuente fue la MDid (37%). La etiología valvular fue dos veces más frecuente en las mujeres que en los varones (20% frente a 9.3%). En el grupo de las mujeres no se encontraron pacientes con miocardiopatía de origen enólico. Las diferencias entre sexos resultaron ES en la prevalencia de las etiologías isquémica y valvular, en los casos de miocarditis y en la miocardiopatía hipertrófica. La tabla 10 y la figura 8 muestran estos resultados.

Tabla 10. Etiología de la insuficiencia cardiaca.

Etiología	Total		Hombres		Mujeres	
	(n=445)		(n=380)		(n=70)	
	N	%	N	%	N	%
M D Isquémica	222	(49.9)	204	(54.4)	18	(25.7)*
M D idiopática	122	(27.4)	96	(25.6)	26	(37.1)
M D valvular	49	(11)	35	(9.3)	14	(20)*
M D por alcohol	20	(4.5)	20	(5.3)	0	
M Hipertrofica	10	(2.2)	6	(1.6)	4	(5.7)*
Miocarditis	10	(2.2)	6	(1.6)	4	(5.7)*
Miocardiopatía restrictiva	4	(0.8)	4	(1.2)	0	
Cardiopatía congénita	2	(0.4)	2	(0.5)	0	
MD por antraciclina	2	(0.4)	0		2	(0.3)
Distrofia muscular	2	(0.4)	2	(0.5)	0	
M Hipertensiva	2	(0.4)	0		2	(0.3)

* P<0.05

Figura 8. Distribución etiológica por sexos.



MDisq: Miocardiopatía dilatada isquémica; **MDid:** Miocardiopatía dilatada idiopática; **MDV:** Miocardiopatía dilatada valvular; **MDenol:** Miocardiopatía enólica; **MDT:** Miocarditis; **MH:** Miocardiopatía hipertrófica.

1.3 Tiempo de evolución:

El tiempo medio de evolución desde el diagnóstico inicial hasta la evaluación para trasplante fue de 87.7 \pm 91 meses, siendo similar para hombres y mujeres. La duración conocida de la cardiopatía fue mayor en los pacientes con etiología valvular (173.8 \pm 122.7 meses) y con MH (110.8 \pm 85.6 meses), que en los pacientes con MDisq (77.4 \pm 73.7 meses) o con MDId (65.5 \pm 69.1 meses). La miocarditis fue la etiología con menor tiempo de evolución desde el diagnóstico hasta la evaluación (16.2 \pm 30.9 meses). Las diferencias en el tiempo medio de evolución por etiologías fueron ES (Ver tabla 11).

En el análisis por sexos cabe destacar la presencia en el grupo de las mujeres de un mayor tiempo medio de evolución en los pacientes con MDV y menor tiempo medio de evolución en los pacientes con MDisq, MH y MDT. En el caso de la MDisq las diferencias fueron ES.

Tabla 11. Tiempo medio de evolución desde el diagnóstico hasta la evaluación.

Etiología	Total (n= 450)		Hombres (n= 380)		Mujeres (n=70)	
	N	Meses (DS)	N	Meses (DS)	N	Meses (DS)
M.D valvular	48	173.8 \pm 122.7	34	159.6 \pm 126	14	208.2 \pm 109.7
M Hipertrófica	8	110.8 \pm 85.6	4	143.2 \pm 101.3	4	78.5 \pm 63.4
M.D isquémica	219	77.4 \pm 73.7	201	80.8 \pm 74.1	18	39.7 \pm 59
M.D idiopática	118	65.5 \pm 69.1	92	64.7 \pm 71.4	26	68.2 \pm 61.7
M.D alcohol	19	53.6 \pm 38	19	53.6 \pm 38	0	
Miocarditis	10	16.2 \pm 30.9	6	24.8 \pm 38.4	4	3.2 \pm 5.8

DS: Desviación típica

1.4 Factores de riesgo cardiovascular:

La prevalencia de los diferentes factores de riesgo cardiovascular (FRCV), pudo recogerse en 416 pacientes y fue la siguiente:

El 28.8% de los pacientes padecía hipertensión arterial (HTA), el 16% diabetes mellitus (DM), el 30.3% algún tipo de dislipemia (DL) y el 62.9% era fumador activo o ex-fumador. En la distribución por sexos, la prevalencia de tabaquismo fue mayor en los hombres (76.1% frente a 25.4%), mientras que la DM fue más frecuente en las mujeres (25.4% frente a 15.5%), siendo estas diferencias ES. La prevalencia de HTA y dislipemia fue similar en ambos grupos. Todos los FRCV fueron más frecuentes en los pacientes con MDisq, existiendo diferencias ES en el porcentaje de pacientes varones con HTA, tabaquismo y dislipemia y en el porcentaje de mujeres fumadoras (Ver tabla 12 y 13).

Tabla 12. Prevalencia de FRCV.

FRCV	Total (n=416)		Hombres (n=350)		Mujeres (n=66)	
	N	%	N	%	N	%
Hipertensión	128	30.9	108	31	20	30.3
Diabetes Mellitus	72	17.1	55	15,5	17	25.4*
Tabaquismo	283	68	267	76.1	15	24.6*
Dislipemia	136	33.3	118	34.3	18	27.7

FRCV: Factores de riesgo cardiovascular.

* $p < 0.05$

Tabla 13. Prevalencia de FRCV por etiología y sexo.

FRCV	MDisq		OTRAS	
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
	N= 195 %	N=49 %	N=149 %	N=18 %
Hipertensión	44.6 *	38.9	14.1	27.1
Diabetes mellitus	17.2	27.8	13.2	24.5
Tabaquismo	89.2*	44.4*	59.6	17
Dislipemia	53.1 *	44.4	10.1	21.3

FRCV: Factores de riesgo cardiovascular; **MI:** Miocardiopatía dilatada isquémica.

* p<0.05

1.5 Tratamiento farmacológico:

El tratamiento farmacológico que recibían los pacientes en el momento de la evaluación pudo recogerse en 360 casos y era el siguiente: El 80.3% de los pacientes estaban tratados con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o con un antagonista de los receptores de angiotensina II (ARA II), el 42.5% de los pacientes recibía tratamiento con nitratos, el 33% con espironolactona, el 32% con ácido acetil salicílico (AAS) y el 54.4% con anticoagulantes (acenocumarol o warfarina). En el grupo de mujeres, el porcentaje de pacientes tratados con cualquiera de estos fármacos fue inferior comparado con el grupo de hombres, siendo estas diferencias ES en el caso de los IECA y el AAS (Ver tabla 14).

Tabla 14. Tratamiento farmacológico.

Fármaco	Total (N=360)		Hombres (N=299)		Mujeres (N=61)	
	N	%	N	%	N	%
IECA/ARA II	289	80.3	247	82.6	42	68.9
Nitratos	150	42.5	128	43.1	22	39.3
Espironolactona	118	33	102	34.6	16	27.1
AAS	115	32	103	34.8	12	20
Anticoagulantes	199	54.4	167	54.6	32	53

IECA: Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; **ARA II:** Antagonista de los receptores de angiotensina II; **AAS:** Acido acetilsalicílico.

1.5 Resultados ecocardiográficos: (Ver tabla 15 y 16)

La fracción de eyección media del ventrículo izquierdo (FEVI) fue del 25.9 +/- 10.5%, no existiendo diferencias ES al analizar por sexos. Realizando el análisis por etiologías, los pacientes con miocarditis presentaban una disfunción sistólica media del ventrículo izquierdo más severa (17.5 +/- 9%), seguida de la miocardiopatía dilatada de origen enólico (22.1 +/- 6.7%) y de la isquémica (26.4 +/- 9.6%), siendo las diferencias entre etiologías ES.

El registro del diámetro diastólico del ventrículo izquierdo (DDVI) se obtuvo en 349 pacientes y su valor medio fue de 69.3 +/- 11.4 mm, siendo mayor en el grupo de los hombres frente a las mujeres. Los pacientes con miocardiopatía dilatada de origen enólico, isquémico y valvular fueron los que presentaron mayor dilatación media del ventrículo izquierdo, siendo estas diferencias ES al comparar con el resto de etiologías.

De entre los 405 pacientes en los que se obtuvo el registro de la presencia de insuficiencia mitral (IM), el 32.4% de los pacientes presentaron un grado moderado o severo (III-IV), no existiendo diferencias ES en el análisis por sexos. Analizando por etiologías, el 66.6% de los pacientes con MDenol y el 41.9% de los pacientes con MDid presentaban IM

moderada-severa. Por el contrario en ninguno de los pacientes con MH se objetivó IM moderada-severa. En el resto de etiologías la prevalencia fue similar (entre el 25-30%).

La medición de la severidad de la insuficiencia tricúspide (IT), se registró en 374 pacientes. El 18.5% presentaban IT moderada o severa (grado III-IV). La etiología con mayor prevalencia de IT moderada-severa fue la valvular y la MH (39% y 37.5% respectivamente). Solamente el 10.5% de los pacientes con MDisq presentaron IT moderada-severa.

Tabla 15. Resultados ecocardiográficos.

Parámetros	N	Total	Hombres	Mujeres
DDVI (mm)	349	69.3+/-11.4	70.2+/-11	64.3+/-11.4
FEVI (%)	403	25.9+/-10.5	25.4+/-10.1	28.4+/-12
IM III-IV	405	133/410 (32.4%)	33.6%	26.2%
IT III-IV	374	70/379 (18.5%)	17.9%	21.3%

DDVI: diámetro diastólico del ventrículo izquierdo; **FEVI:** fracción de eyección del ventrículo izquierdo; **IM:** insuficiencia mitral; **IT:** insuficiencia tricúspide.

Tabla 16. Resultados ecocardiográficos por etiología.

Etiología	DDVI	FE	IM III-IV		IT III-IV	
	(mm)	(%)	N	%	N	%
Md isq	67.5+/-9.9	26.4+/-9.6	55/200 (27.5)		19/180 (10.5)	
MD id	73.5+/-9.3	23.4+/-8.8	47/112 (41.9)		22/110 (20)	
MDV	71+/-13.4	28.3+/-12.3	13/47(27.6)		16/41 (39)	
MD enol	75.4+/-11.7	22.1+/-6.7	12/18(66.6)		3/16 (18.7)	
MDT	63+/-5.5	17.5+/-9	2/9 (22.2)		2/7(28.5)	
MH	51.7+/-14.9	37.13+/-14.7	0/7		3/8 (37.5)	

MDisq: miocardiopatía dilatada isquémica; **MDid:** miocardiopatía dilatada idiopática; **MDV:** miocardiopatía valvular; **MDenol:** miocardiopatía dilatada enólica; **MDT:** miocarditis; **MH:** miocardiopatía hipertrófica; **DDVI:** diámetro diastólico del ventrículo izquierdo; **FEVI:** fracción de eyección del ventrículo izquierdo; **IM:** insuficiencia mitral; **IT:** insuficiencia tricúspide.

1.7 Otras pruebas complementarias:

a) Electrocardiograma: El 70.1% de los pacientes se encontraban en ritmo sinusal (RS) en el momento de la evaluación. Las miocardiopatías con menor porcentaje de pacientes que mantenían RS fueron la MDV y la MH. Dentro del grupo de mujeres con MDV solamente el 8% mantenía RS y en los pacientes varones con MH el 17% (Ver tabla 17).

Tabla 17. Pacientes en ritmo sinusal según etiología.

Etiología	RS	
	%	H/M (%)
MDisq	80	(78/94)
MDid	70	(67/83)
MDV	33	(42/8)
MDenol	70	(70/-)
MDT	100	
MH	30	(17/50)
Total	70	(71/69)

RS: ritmo sinusal; **MDisq:** miocardiopatía dilatada isquémica; **MDid:** miocardiopatía dilatada idiopática; **MDV:** miocardiopatía valvular; **MDenol:** miocardiopatía dilatada enólica; **MDT:** miocarditis; **MH:** miocardiopatía hipertrófica.

b) Ventriculografía isotópica: La fracción de eyección media del ventrículo izquierdo isotópica fue de 22.7 +/- 9.5%, aunque ésta sólo se pudo realizar en 321 pacientes. La fracción de eyección del ventrículo derecho isotópica media fue del 31.5 +/- 11.4%, realizandose solamente en 157 pacientes (34%). No se encontraron diferencias ES por etiologías o sexo.

c) Ergoespirometría: Dependiendo de las condiciones clínicas del paciente, se pudo valorar la capacidad de esfuerzo mediante ergoespirometría o cicloergómetro en 202 casos (44% del total). El consumo pico de oxígeno medio (VO₂máx) fue de 15.4 +/- 4.5 ml/Kg/min. En ninguno de los pacientes con insuficiencia cardiaca secundaria a miocarditis se pudo realizar una ergoespirometría, dada la mala situación clínica de estos pacientes. Comparando las diferentes etiologías, el VO₂máx

medio fue mayor en los pacientes con Mdid y menor en los pacientes con MDV; en el resto de las etiologías los resultados fueron similares. Las diferencias encontradas fueron ES (Ver tabla 18).

Tabla 18. Resultados de la ergoespirometría por etiologías.

	MDisq	Mdid	MDV	MH	MDenol
	N=109	N=62	N=12	N=6	N=5
VO₂	14.5+/-3.9	17.5+/-5.1	13.3+/-2.3	14+/-3.6	14.2+/-2.8
(ml/Kg/min)					

VO₂: consumo pico de oxígeno; **MDisq**: miocardiopatía dilatada isquémica; **MDid**: miocardiopatía dilatada idiopática; **MDV**: miocardiopatía valvular; **MDenol**: miocardiopatía dilatada enólica; **MH**: miocardiopatía hipertrófica;

2- RESULTADOS DEL ESTUDIO HEMODINÁMICO BASAL:

Se realizó estudio hemodinámico mediante cateterismo derecho a todos los pacientes evaluados. Los valores medios de las distintas medidas realizadas están descritos en la Tabla 19. Analizando los resultados por sexo, el valor medio de la PAPs, la PAPd, la PAPm, el GTP y las RVP medias fue inferior en las mujeres, siendo estas diferencias ES salvo en el caso de las RVP. En el análisis por etiologías, la media de los parámetros de presión pulmonar (PAPs, PAPm, GTP y RVP), fue más elevada en los pacientes con MDenol y fue inferior en los pacientes MH, MDT y MDId, no siendo estas diferencias ES (Ver Tabla 20).

Tabla 19. Resultados del estudio hemodinámico basal.

Parámetros	Total N=445	Hombres N=375	Mujeres N=70
PCP (mmHg)	20.7+/- 9.5	21+/-9.5	19.5+/-9.5
PAPS (mmHg)	45.4 +/-18.2	46.3+/-18	40+/-14.6
PAPD (mmHg)	21.8+/-9.8	22.4+/-10	18.9+/-8.6
PAPM (mmHg)	30.2+/-12.3	30.9+/-12.5	26.4+/-10.4
GTP (mmHg)	9.6+/-5.3	10+/-5.4	7.5+/-3.9
GC (l/min)	4.0+/-1.2	4+/-1.2	3.8+/-1.2
RVP (UW)	2.6+/-1.8	2.7+/-1.9	2.5+/-2.2
PAD (mmHg)	9.2+/-6.5	9.2+/-6.4	9.3+/-7.5

PCP: presión capilar pulmonar; **PAPS**: presión arterial pulmonar sistólica; **PAPD**: presión arterial pulmonar diastólica; **PAPM**: presión arterial pulmonar media; **GTP**: gradiente transpulmonar; **GC**: gasto cardiaco; **RVP**: resistencias vasculares pulmonares; **PAD**: presión aurícula derecha.

Tabla 20. Resultados hemodinámicos basales por etiologías.

Parámetros	MDisq	MDid	MDV	MDenol	MH	MDT
PCP	20.2+/-10	19.8+/-9	23.6+/-8.7	23.8+/-7.4	23+/-9.1	23.5+/-9.7
PAPs	45.8+/-19	41.7+/-15	51+/-17.6	48.2+/-12.4	42.2+/-7	44+/-13.5
PAPd	21.6+/-10	20.4+/-8	23+/-9.4	26.5+/-9.1	23.5+/-8	24.7+/-8.2
PAPm	30.1+/-13	28.7+/-11	32.8+/-11	34+/-10.7	30.6+/-9	28.8+/-12
GTP	10.1+/-5.8	9+/-4.7	9.3+/-4.7	10.2+/-5.5	7.6+/-3.9	7.8+/-3.8
GC	4.1+/-1.1	3.8+/-1.2	4.3+/-1.3	3.4+/-0.8	3.5+/-0.9	4.3+/-1.2
RVP	2.7+/-2	2.5+/-1.6	2.4+/-1.7	3.3+/-2.4	2.2+/-0.9	2.5+/-0.4

PCP: presión capilar pulmonar; **PAPS:** presión arterial pulmonar sistólica; **PAPD:** presión arterial pulmonar diastólica; **PAPM:** presión arterial pulmonar media; **GTP:** gradiente transpulmonar; **GC:** gasto cardiaco; **RVP:** resistencias vasculares pulmonares; **PAD:** presión aurícula derecha; **MDisq:** miocardiopatía dilatada isquémica; **MDid:** miocardiopatía dilatada idiopática; **MDV:** miocardiopatía valvular; **MDenol:** miocardiopatía dilatada enólica; **MDT:** miocarditis; **MH:** miocardiopatía hipertrófica;

Como se mencionó anteriormente la definición de HTP en los pacientes con insuficiencia cardiaca se basa en la presencia de una PAPm > 19 mmHg. Según esta definición el 79.2% de nuestros pacientes presentaban HTP. No se encontraron diferencias ES en el análisis por sexos o etiología (ver tabla 21).

Los parámetros que definen la presencia de una HTP severa aceptados de forma general para valorar la necesidad de realizar un test vasodilatador previo a la indicación de trasplante cardiaco son la presencia de un GTP mayor de 12 mmHg y/o unas RVP mayores de 2.5 UW.

El 29.6% de los pacientes con HTP presentaron un GTP > 12 mmHg, siendo este porcentaje mayor en los pacientes con MDisq (36.1%) y menor en los pacientes con MH (11.1%), MDV (17.1%) y MDT (20%), sin existir diferencias ES entre grupos. Al analizar los resultados por sexos, el porcentaje de pacientes con GTP > 12 mmHg es menor en el grupo de las

mujeres (16.3 frente a 31.8%). Estas diferencias se mantienen al analizar por etiologías, sin alcanzar significación estadística.

El 45.4% de los pacientes presentaban unas RVP > 2.5 UW. Al analizar por sexos el porcentaje es ligeramente menor en el grupo de mujeres (34.1 frente a 47.3%), sin existir diferencias ES. En el análisis por etiologías, estos porcentajes son similares. Cabe destacar el hecho de que el 64.7% de los pacientes con MH cumplan este criterio.

El porcentaje de pacientes que presentaban un GTP > 12 mmHg y/o unas RVP > 2.5 UW fue de 48.4% sin existir diferencias ES al analizar por sexos o etiología (Ver Tabla 22).

Tabla 21. Prevalencia de hipertensión pulmonar.

Etiología	PAPm > 19		N (H/M)
	%	H/M (%)	
Total	79.2	(80.1/74.6)	425(362/63)
MDisq	76.2	(76.6/72.2)	219(201/18)
MDid	79.6	(78.7/83.3)	118(94/24)
MDV	85.7	(91.4/71.4)	49(35/14)
MDenol	90	(90/ --)	20(20/0)
MDT	77.7	(100/33.3)	9(6/3)
MH	90	(100/75)	10(6/4)

MDisq: miocardiopatía dilatada isquémica; **MDid:** miocardiopatía dilatada idiopática; **MDV:** miocardiopatía valvular; **MDenol:** miocardiopatía dilatada enólica; **MDT:** miocarditis; **MH:** miocardiopatía hipertrófica; **H/M:** hombre/mujer.

Tabla 22. Prevalencia de HTP severa por etiología y sexo.

	GTP> 12 mmHg (A)		RVP> 2.5 UW (B)		A y/o B	
	%	H/M (%)	%	H/M (%)	%	H/M (%)
Mdisq	36.1	(37.2/23.1)	47.1	(46.9/50)	51.6	(51.7/50)
Mdid	26.9	(30.1/15)	42.4	(50.7/11.1)	45.5	(53.6/15.8)
MDV	17.1	(21.9/--)	42.1	(43.3/37.5)	43.6	(45.2/37.5)
Mdenol	22.2	(22.2/--)	64.7	(64.7/0)	64.7	(64.7/ --)
MDT	20	(25/--)	25	(25/0)	50	(50/0)
MH	11.1	(16.7/--)	33	(33.3/33)	33.3	(33.3/33)
TOTAL	29.6	(31.8/16.3)	45.4	(47.3/34.1)	48.4	(51.1/35.6)

GTP: gradiente transpulmonar; **RVP:** resistencias vasculares pulmonares; **MDisq:** miocardiopatía dilatada isquémica; **MDid:**miocardiopatía dilatada idiopática; **MDV:** miocardiopatía valvular; **MDenol:** miocardiopatía dilatada enólica; **MDT:** miocarditis; **MH:** miocardiopatía hipertrófica; **H/M:** hombre/mujer

3- FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE HIPERTENSIÓN PULMONAR EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA AVANZADA:

2.1 Análisis univariante: (Ver Tabla 23)

Se analizó la posible relación entre la presencia de HTP (definida como PAPm > 19 mmHg) o de HTP en rango de severidad, que indica la necesidad de realizar un test vasodilatador (GTP > 12 mmHg y/o RVP > 2.5 UW), con las diferentes variables estudiadas; Estas fueron: sexo, edad, tiempo de evolución de la cardiopatía, etiología, factores de riesgo cardiovascular (tabaquismo, dislipemia, HTA, DM), tratamiento médico (IECA/ARA II, nitratos, espironolactona, antiagregantes y anticoagulantes), presencia de ritmo sinusal, datos ecocardiográficos (FE del ventrículo izquierdo, FE del ventrículo derecho, DDVI, grado de insuficiencia mitral y tricuspídea) y el consumo pico de oxígeno en la ergoespirometría.

La existencia de HTP, definida como una PAPm > 19mmHg, se asoció con la presencia de hipertensión arterial sistémica (OR 1.8; IC 95%: 1.1 – 3; p=0.023), con la ausencia de ritmo sinusal en el electrocardiograma (OR 1.9; IC 95%: 1.06 – 3.3; p=0.033), con la presencia de insuficiencia mitral al menos moderada (OR 5; IC 95%: 2.4 – 10.3; p= 0.001), de insuficiencia tricúspide al menos moderada (OR 3.6; IC 95%: 1.4 - 9.5; p< 0.004), de una fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor del 25% (OR 1.9; IC 95%: 1.1 –3.1; p< 0.009), de una fracción de eyección del ventrículo derecho menor del 30% (OR 3; IC 1.3 – 6.9; p= 0.012), a una duración de la cardiopatía desde el diagnóstico mayor de 36 meses (OR 2.2; IC 95%: 1.3 - 3.6; p= 0.02) y al origen enólico de la miocardiopatía (OR 1.27; IC 95%: 1.1 – 1.33; p= 0.049).

Las variables asociadas con la presencia de HTP severa, definida como un GTP mayor de 12 mmHg, con significación estadística fueron: el sexo masculino (OR 2.1; IC 95%: 1.07 - 4.1; p= 0.01), la presencia de insuficiencia mitral al menos moderada (OR 2.3; IC 95%: 1.4 – 3.7; p=

0.01) y una duración de la cardiopatía mayor de 36 meses (OR 1.9; IC 95%: 1.1 - 3.2; p= 0.009).

En el caso de la presencia de unas RVP> 2.5 UW, las variables asociadas estadísticamente fueron la etiología enólica (OR 4.2; IC 95%: 1.3 - 13.7; p= 0.012) y como en el caso anterior la presencia de insuficiencia mitral al menos moderada (OR 2.3; IC: 1.2 – 3.4; p= 0.001) y la duración de la cardiopatía mayor de 36 meses (OR 2.2; IC 95%: 1.4 - 3.4; p= 0.001).

Tabla 23. Análisis univariante.

Variables	GTP>12mm Hg		RVP>2.5 UW		PAPm>19 mmHg	
	OR	IC 95%	OR	IC 95%	OR	IC 95%
Sexo masc	2.1 (1.07-4.1)					
	p=0.01					
MD enol			4.2 (1.3-13.7)		1.27 (1.1-1.33)	
			p=0.012		p=0.049	
IM III/IV	2.3 (1.4-3.7)		2.3 (1.2-3.4)		5 (2.4-10.3)	
	p=0.01		p=0.001		p=0.001	
IT III/IV					3.6 (1.4-9.5)	
					p=0.004	
FEVI <25%					1.9 (1.1-3.1)	
					p=0.009	
FEVD<30%					3 (1.3-6.9)	
					p=0.012	
HTA					1.8 (1.1-3)	
					p=0.023	
Ausencia RS					1.9 (1.06-3.3)	
					p=0.033	
Duración	1.9 (1.1-3.2)		2.2 (1.4-3.4)		1.28 (1-1.52)	
> 36 meses	p=0.009		p=0.001		p<0.001	

GTP: gradiente transpulmonar; **RVP:** resistencias vasculares pulmonares; **PAPm:** presión arteria pulmonar media; **MDenol:** miocardiopatía dilatada enólica; **IM:** insuficiencia mitral; **FEVD:** Fracción de eyección del ventrículo derecho; **FEVI:** fracción de eyección del ventrículo izquierdo; **IT:** Insuficiencia tricúspide; **RS:** ritmo sinusal.

2.2 Análisis multivariante:

Tras el análisis multivariante los factores de riesgo que se asociaron a la presencia de HTP (PAPm > 19 mmHg), fueron la presencia de una FEVI menor del 25%, la existencia de insuficiencia tricúspide moderada-severa, de insuficiencia mitral al menos moderada y una duración de la cardiopatía desde el diagnóstico mayor de 36 meses (Ver Tabla 24).

Los factores de riesgo asociados a la presencia de HTP severa (GTP > 12 mmHg o RVP > 2.5 UW), fueron la insuficiencia mitral al menos moderada y una duración de la cardiopatía desde el diagnóstico mayor de 36 meses (Ver tabla 25 y 26).

Tabla 24. Factores de riesgo de HTP (PAPm > 19 mmHg).

	OR (IC 95%)	P
Duración >36 meses	2.05 (1.14-3.69)	0.016
IM III/IV	3.38 (1.5-7.5)	0.003
FE < 25%	1.83 (1.1-3.2)	0.042
IT III/IV	3.37 (1.14-9.9)	0.027

IM: insuficiencia mitral; **FEVI:** fracción de eyección del ventrículo izquierdo; **IT:** insuficiencia tricúspide.

Tabla 25. Factores de riesgo para GTP > 12 mmHg.

	OR (IC 95%)	p
Duración >36 meses	2.07 (1.2-3.5)	0.009
IM III/IV	2.08 (1.2-3.2)	0.005

IM: insuficiencia mitral.

Tabla 26. Factores de riesgo para RVP> 2.5 UW.

	OR (IC 95%)	P
Duración >36 meses	2.24 (1.4-3.6)	0.001
IM III/IV	2.14 (1.36-3.39)	0.001

IM: insuficiencia mitral.

4- RESULTADOS DEL TEST DE REVERSIBILIDAD EN LA EVALUACIÓN DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR SEVERA:

1- Características generales y hemodinámicas basales:

De entre los 172 pacientes que cumplían criterios para la realización de un test de reversibilidad por presentar HTP severa en el estudio hemodinámico pre-trasplante ($GTP > 12$ mmHg y/o $RVP > 2.5$ UW), se realizó la prueba en 79 pacientes. En el resto de los casos no se efectuó porque en la mayoría de los pacientes (74), los valores hemodinámicos estaban próximos a los puntos de corte definidos ($GTP < 14$ mmHg y/o $RVP < 4$ UW). En los 19 pacientes restantes no se realizó test de vasoreactividad porque fueron excluidos del programa de trasplante por otros motivos. La edad media fue de 52.7 ± 9.7 años. 75 pacientes (94.9%), fueron hombres y 4 (5.1%) mujeres. La etiología más frecuente fue la MDisq (57%), la MDId (27.8%) y la valvular (5.1%). Ver tabla 27.

Tabla 27. Resultados del estudio hemodinámico basal.

Parámetro	N	Valor	(DS)
PCP (mmHg)	79	28.1	(8.2)
PAPs (mmHg)	76	67.8	(14.5)
PAPd (mmHg)	76	32.6	(8.4)
PAPm (mmHg)	79	44.7	(9.73)
GTP (mmHg)	79	17.01	(4.9)
GC (l/min)	75	3.7	(1.01)
IC (l/min/m ²)	68	2.04	(0.55)
RVP (UW)	70	5.01	(2.13)
IRVP (UW/m ²)	68	9.1	(3.75)

PCP: presión capilar pulmonar; PAPS: presión arterial pulmonar sistólica; PAPD: presión arterial pulmonar diastólica; PAPM: presión arterial pulmonar media; GTP: gradiente transpulmonar; GC: gasto cardíaco; RVP: resistencias vasculares pulmonares; IRVP: índice resistencias vasculares pulmonares; DS: desviación estándar.

2- Fármacos utilizados en el test vasodilatador: (Ver Tabla 28)

2.1 Inotrópicos positivos (Dopamina, dobutamina y milrinona):

- 33 pacientes (41.8%), recibieron tratamiento con fármacos inotrópicos por vía intravenosa.
- 18 pacientes recibieron dobutamina, 10 pacientes dopamina y dobutamina (6 de ellos con BCIAO) y 5 pacientes milrinona y dobutamina (uno de ellos con BCIAO).

2.2 Vasodilatadores no selectivos (nitroglicerina, nitroprusiato sódico):

- 22 pacientes (26.6%), recibieron tratamiento con fármacos vasodilatadores no selectivos, 18 con nitroprusiato y 4 con nitroglicerina.
- 10 pacientes recibieron fármacos inotropicos al mismo tiempo (8 pacientes con dobutamina y 2 con dopamina). Un paciente recibía tratamiento con BCIAO.

2.3 Vasodilatadores selectivos (Prostaciclina):

- 24 pacientes (30.4%) fueron tratados con vasodilatadores selectivos del lecho pulmonar.
- En todos los casos excepto dos, los pacientes estaban en tratamiento con inotrópicos (8 casos con dopamina y dobutamina, 13 casos dobutamina y uno con milrinona). En cuatro pacientes se había implantado un BCIAO.

A lo largo del tiempo, la metodología de administración de fármacos fue cambiando. Mientras inicialmente se realizaba el test de vasoreactividad mediante infusión aguda de un fármaco, posteriormente se fue

introduciendo el procedimiento de "condicionamiento" vasodilatador, mediante la infusión durante 2 a 10 días del fármaco o fármacos.

El test se realizó mediante infusión aguda en 12 casos (10 con nitroprusiato sódico y 2 con prostaciclina intravenosa).

En el grupo de pacientes en los que se utilizaron inotrópicos positivos, su uso se debió a una ausencia de respuesta en un test previo a vasodilatadores no selectivos en 5 de 33 casos (15.1%); La media de cateterismos por paciente en este grupo fue de 2.15.

En el grupo en el que se utilizaron vasodilatadores no selectivos, estos fármacos fueron administrados en un segundo o ulterior test por ausencia de respuesta a inotrópicos en 2 de 21 casos (9%); La media de cateterismos por paciente fue de 2.14.

Finalmente en los pacientes en que se utilizó prostaciclina, se administró por falta de respuesta a vasodilatadores no selectivos y/o inotrópicos en 11 de 24 casos (45.8%), siendo el número de cateterismos medio realizado mayor que con los otros fármacos (media de 2.67).

3- Resultados:

Las características hemodinámicas basales por grupos de fármacos son similares, sin existir diferencias ES (Ver tabla 28).

La respuesta de los diferentes parámetros hemodinámicos, según el fármaco utilizado, se puede observar en la tabla 29.

Todos los fármacos produjeron un descenso ES de las presiones pulmonares, de las RVP y del GTP, con un aumento del GC y el IC con respecto al cateterismo basal.

Tabla 28. Características hemodinámicas basales según fármaco.

	INOTROPICOS		V. NO SELECT		V. SELECTIVOS	
	N= 33		N=22		N= 24	
	Valor	(DS)	Valor	(DS)	Valor	(DS)
PCP (mmHg)	30	(7.1)	25.57	(9)	27.04	(8.5)
PAPS (mmHg)	71.47	(13.1)	64.52	(17.6)	65.57	(13.4)
PAPD (mmHg)	34.56	(7.2)	29.6	(8.7)	32.48	(9.2)
PAPM (mmHg)	46.45	(8.2)	43.14	(11.3)	44.12	(10.2)
GTP (mmHg)	16.36	(4.2)	17.29	(7.1)	17.88	(3.4)
GC (l/min)	3.91	(1.1)	3.83	(0.9)	3.36	(0.8)
RVP (UW)	4.73	(1.6)	4.76	(1.9)	5.91	(2.7)
IRVP (UW/m²)	8.61	(3.5)	8.50	(3.3)	10.37	(4.4)
IC (l/min/m²)	2.09	(0.6)	2.06	(0.4)	1.84	(0.5)

PCP: presión capilar pulmonar; **PAPS:** presión arterial pulmonar sistólica; **PAPD:** presión arterial pulmonar diastólica; **PAPM:** presión arterial pulmonar media; **GTP:** gradiente transpulmonar; **GC:** gasto cardiaco; **RVP:** resistencias vasculares pulmonares; **IRVP:** índice resistencias vasculares pulmonares; **PAD:** presión aurícula derecha; **DS:** desviación estándar

Tabla 29. Respuesta hemodinámica según los fármacos utilizados.

	INOTROPICOS		V. NO SELEC		V. SELECTIVO	
	N=33		N=22		N=24	
	Diferencia (DS)		Diferencia (DS)		Diferencia (DS)	
PAPm (mmHg)	- 14.25	(12.3)	-14.27	(8.7)	-8.58	(14.2)
PCP (mmHg)	-8.06	(10.8)	-8.40	(8.2)	-4.41	(11.3)
PAPs (mmHg) *	-22.93	(18.1)	-15.47	(12.1)	-11.73	(17.7)
PAPd (mmHg)	-12.3	(9.3)	-10.57	(8.3)	-6.78	(12.5)
RVP (UW)	-2.18	(1.7)	-2.13	(1.7)	-2.23	(3.5)
IRVP (UW/m²)	-3.87	(3.9)	-4.12	(3.3)	-5.42	(4.8)
GC (l/min) *	+0.54	(1.1)	+0.71	(1.1)	+1.55	(1.6)
IC (l/min/m²) *	+ 0.28	(0.6)	+ 0.36	(0.5)	+0.95	(0.8)
GTP (mmHg)	-5.50	(5.6)	-5.63	(6.7)	-4.95	(6.7)

PCP: presión capilar pulmonar; **PAPS:** presión arterial pulmonar sistólica; **PAPD:** presión Arterial pulmonar diastólica; **PAPM:** presión arterial pulmonar media; **GTP:** gradiente transpulmonar; **GC:** gasto cardiaco; **RVP:** resistencias vasculares pulmonares; **IRVP:** índice resistencias vasculares pulmonares; **PAD:** presión aurícula derecha; **DS:** desviación típica.

*p<0.05

En la comparación por fármacos, el descenso de las presiones pulmonares fue similar en los tres grupos, siendo de menor cuantía en el grupo que utilizó prostaciclina, aunque sin existir diferencias ES. Solamente la media de descenso de la PAPs fue mayor en el grupo de los inotrópicos, seguido de los vasodilatadores no selectivos y la prostaciclina ($p=0.038$). No existieron diferencias ES en el descenso de la PCP, la PAD, las RVP, el IRVP ni el GTP. El GC y el IC aumentaron en mayor cuantía en el grupo de la prostaciclina con respecto a los otros dos grupos, siendo estas diferencias ES ($p=0.021$ y 0.006 respectivamente).

Al analizar la variación en porcentaje en los parámetros hemodinámicos tras el test vasodilatador, se objetiva un descenso ES en las presiones pulmonares y la PCP media, que fue menos marcado en el grupo de la prostaciclina, aunque sin alcanzar diferencias ES. También se confirmó un descenso en el GTP medio y las RVP ES, sin encontrar diferencias entre los diferentes grupos. El GC aumentó en los tres grupos, siendo este aumento mayor y ES en el grupo de la prostaciclina (Ver tabla 30).

Tabla 30. Respuesta hemodinámica (en porcentaje) según fármaco.

	INOTROPICO		V. NO SELEC		V. SELECTIVO	
	N=33		N=22		N=24	
	%	(DS)	%	(DS)	%	(DS)
PAPm	-28.78	(24.4)	-27.69	(29.2)	-14.52	(32.1)
PCP	-22.82	(35.9)	-29.8	(29.2)	-8.8	(42.3)
PAPs	-30.38	(22.5)	-19.73	(24.8)	-15.87	(24.4)
PAPd	-33.09	(27.4)	-30.04	(31.1)	-15.18	(32.4)
RVP	-41.8	(29.3)	-42.69	(30.4)	-44.31	(28.9)
GC*	+18.66	(34.7)	+21.29	(29.8)	+55.28	(66.6)
IC	+19.68	(37.9)	+18.95	(23.9)	+62.8	(65.9)
GTP	-28.73	(40.3)	-18.5	(70)	-26.15	(35.1)
IRVP	-34.44	(44.6)	-23.9	(101.4)	-47.84	(29.9)

PCP: presión capilar pulmonar; **PAPS:** presión arterial pulmonar sistólica; **PAPD:** presión arterial pulmonar diastólica; **PAPM:** presión arterial pulmonar media; **GTP:** gradiente transpulmonar; **GC:** gasto cardiaco; **RVP:** resistencias vasculares pulmonares; **IRVP:** índice resistencias vasculares pulmonares; **PAD:** presión aurícula derecha; **DS:** desviación estándar. * $P < 0.012$

Hay que destacar que la prostaciclina produjo un descenso medio menor de la PCP comparado con otros fármacos y de hecho se observa un aumento de la PCP en 8 de 24 pacientes (33.3%), aunque no existieron diferencias ES. El efecto de los diferentes fármacos sobre la PCP se describe en la Tabla 31.

Tabla 31. Efecto de los distintos fármacos sobre la PCP.

<i>Fármaco</i>	<i>N con ↑ PCP</i>	<i>%</i>	Media de ↑ (MmHg)	Media de ↓ (MmHg)
<i>Inotrópicos</i>	6 / 32	18	7.83 +/- 4.16	11.73 +/- 8.25
Vasodilatadores no selectivos	3 / 22	13	4.66 +/- 3.78	10.47 +/- 6.72
Prostaciclina	8 / 24	33	7.65 +/- 2.72	10.43 +/- 8.61

N: número; **↑:** Aumento; **↓:** Descenso; **DS:** Desviación estandar.

El 49.4% (39) de los pacientes fueron valorados como respondedores (definido como alcanzar un GTP < 12 mmHg y unas RVP < 2.5 UW). Analizando por grupos de fármacos utilizados, el porcentaje de respuesta en el grupo de inotrópicos positivos, vasodilatadores no selectivos y vasodilatadores selectivos fue del 50%, el 45.5% y el 50% respectivamente. No existieron diferencias ES entre los tres grupos.

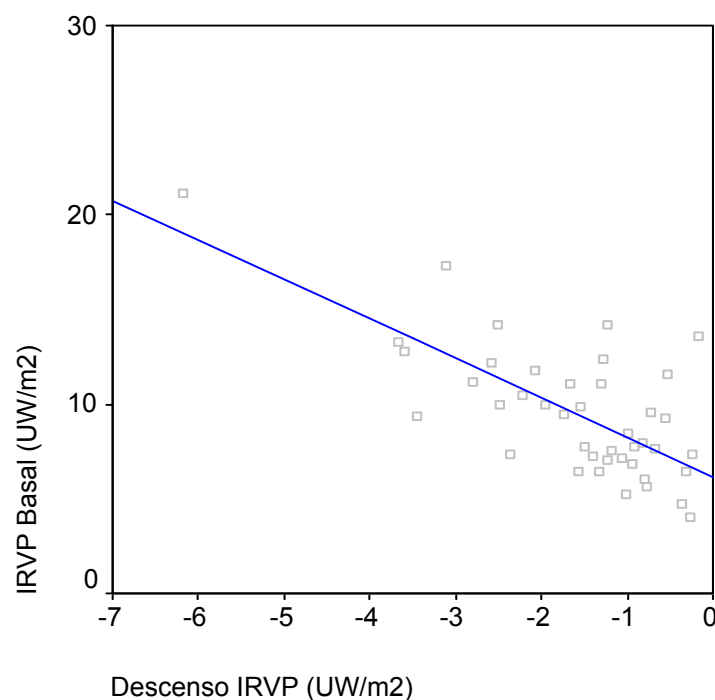
Cabe destacar que en 18 pacientes se realizó más de un test vasodilatador por ausencia de respuesta. El fármaco más utilizado en pacientes que no habían respondido a otros agentes fue la prostaciclina (11 pacientes) y de éstos, 6 fueron respondedores (54%). Los fármacos a los que no habían respondido los pacientes en los cateterismos previos fueron los inotropos positivos en siete casos y nitroprusiato sódico en cuatro.

En 5 pacientes se empleó el aumento de dosis y/o número de inotropicos positivos como estrategia de rescate, siendo ésta efectiva en 3 pacientes (60%). En 2 pacientes a los que se les había administrado

inotrópicos positivos previamente, se utilizó el nitroprusiato sódico como fármaco de rescate, siendo éste efectivo en un caso (50%).

Existe una correlación ES entre el IRVP en el cateterismo basal y el descenso del IRVP tras el test vasodilatador, independientemente del fármaco utilizado; Por tanto a mayor IRVP basal, mayor descenso en el test vasodilatador ($r=0.73$; $p<0.05$). Sin embargo no hemos encontrado relación entre el descenso absoluto o el porcentaje de descenso de las RVP, el IRVP y el GTP tras el test y la obtención de la reversibilidad de la HTP a dicho test (Ver figura 9).

Figura 9. Correlación entre el IRVP basal y la diferencia entre IRVP.



4- Factores predictores de respuesta al test vasodilatador:

De entre las variables estudiadas, se analizaron los posibles factores predictores de respuesta al test vasodilatador (definida como alcanzar un $GTP < 12\text{mmHg}$ y unas $RVP < 2.5\text{ UW}$). Se encontraron dos parámetros asociados a la respuesta: un GC bajo y unas RVP elevadas.

Los pacientes con un $GC < 2.5$ l/min en el cateterismo basal presentaron un menor porcentaje de respuesta en el test vasodilatador (41.6 frente a 72.4%) y por tanto un mayor riesgo de no responder a dicho test (OR=2.11; IC 1.14 - 3.9; $p=0.035$).

Los pacientes con unas RVP > 6 UW en el caterismo basal presentaron también un porcentaje menor de respuesta en el test vasodilatador (41.6 frente a 84.3%), con un mayor riesgo de no responder al test (OR=3.71; IC 1.8 - 7.64; $p<0.001$).

Si se analizan estos resultados por grupos de fármacos, las diferencias solamente alcanzan significación estadística en el grupo de los inotrópicos positivos, aunque en los otros dos grupos el tamaño muestral es pequeño.

No se pudo analizar correctamente el riesgo definiendo el límite de las RVP en un nivel más elevado o el GC en un nivel menor ya que el número de casos con estas características fue pequeño.

No se encontró ninguna asociación ES entre el resto de variables (clínicas, demográficas, ecocardiográficas o hemodinámicas) y la condición de reversibilidad en el test vasodilatador.

5- ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA EN LOS PACIENTES TRASPLANTADOS:

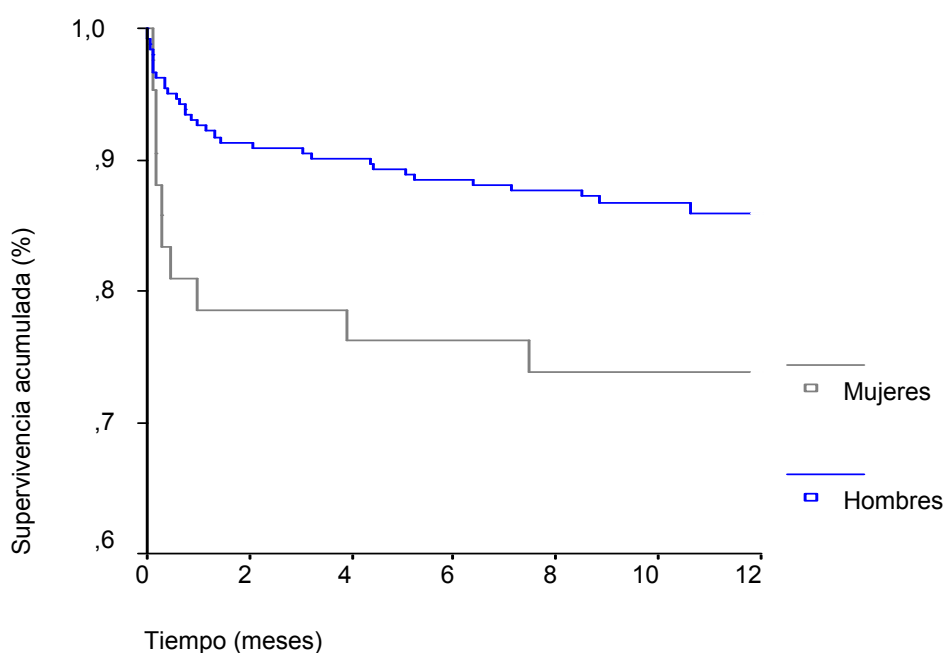
Durante el seguimiento, de entre los 445 pacientes evaluados, se realizaron 290 trasplantes (65%). 53 casos (18.4%) se realizaron de manera urgente.

Se analizaron los posibles factores de riesgo asociados a la supervivencia a corto (<30 días), medio (1 año) y largo plazo (5-10 años) en los pacientes trasplantados. De las variables analizadas se obtuvieron los siguientes resultados:

- Sexo:

La supervivencia en el grupo de los hombres con respecto a las mujeres fue superior al mes (92.5 vs 78.5%; $p=0.003$), seis meses (88.4 vs 76.1%; $p=0.02$) y al año (85.9 vs 73.8%; $p=0.03$) tras el trasplante, no existiendo diferencias ES posteriormente (Ver figura 10).

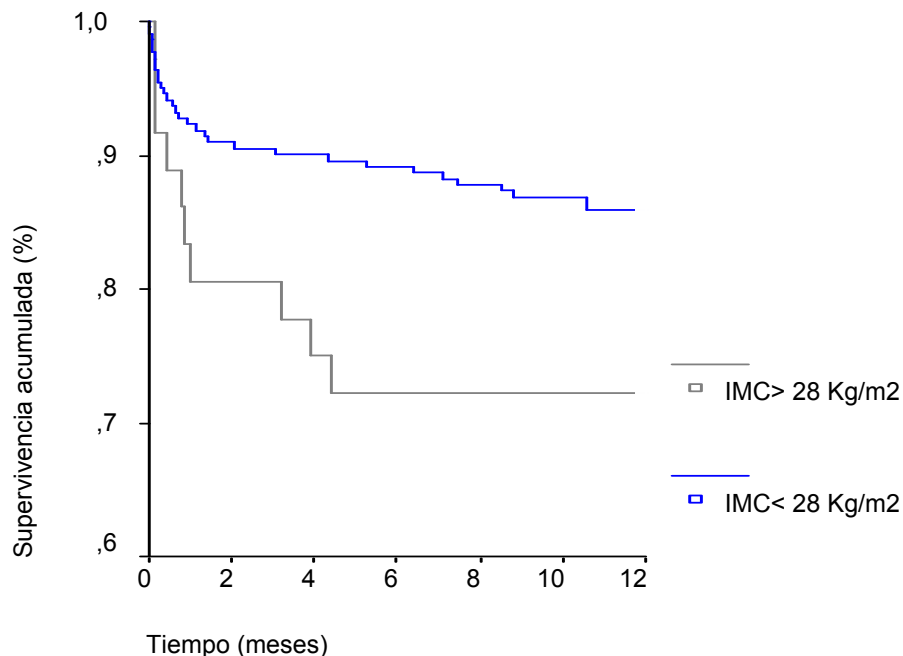
Figura 10. Supervivencia por sexos durante el primer año post-trasplante.



- Obesidad:

Se pudo recoger el peso y talla en 257 casos; Los pacientes con un IMC mayor o igual a 28 presentaron una mayor mortalidad al mes (92.3 vs 80%; $p=0.02$), los seis meses (89.1 vs 72.2%; $p=0.005$), al año (85.8 vs 72.2%; $p=0.03$) y a los cinco años (71.9 vs 55.5%; $p=0.02$). (Ver figura 11).

Figura 11. Supervivencia durante el primer año post-trasplante según el índice de masa corporal.

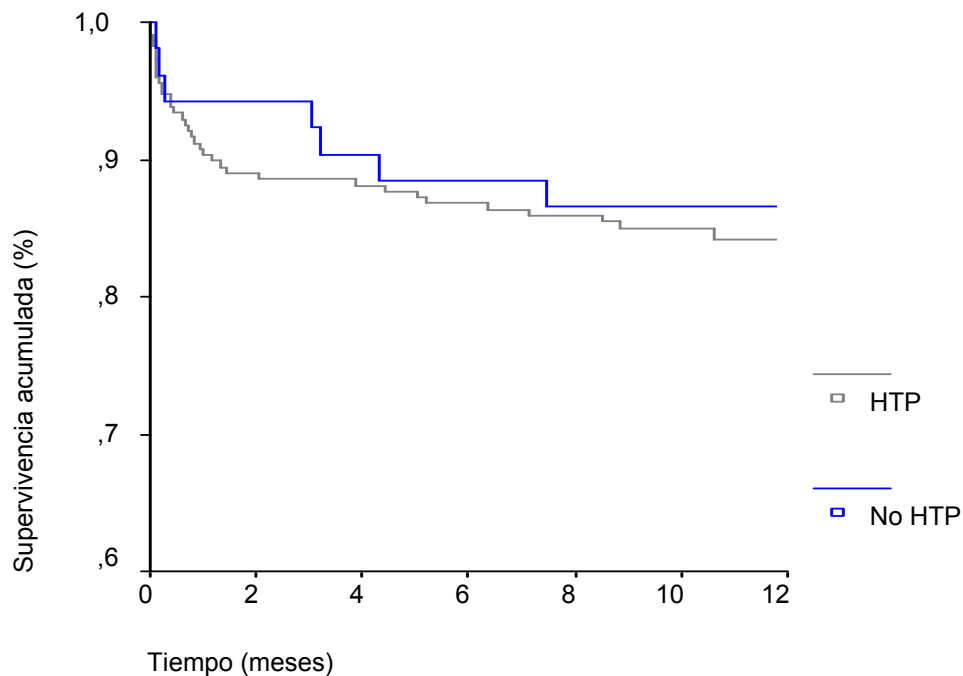


No existieron diferencias ES en la supervivencia entre los pacientes a los que se les realizó un trasplante de manera urgente y los que lo recibieron de forma electiva. Tampoco hubo diferencias en la supervivencia al analizar por edad, presencia de HTA, DM, tabaquismo o dislipemia, ni por la situación funcional previa al trasplante.

- Hipertensión pulmonar:

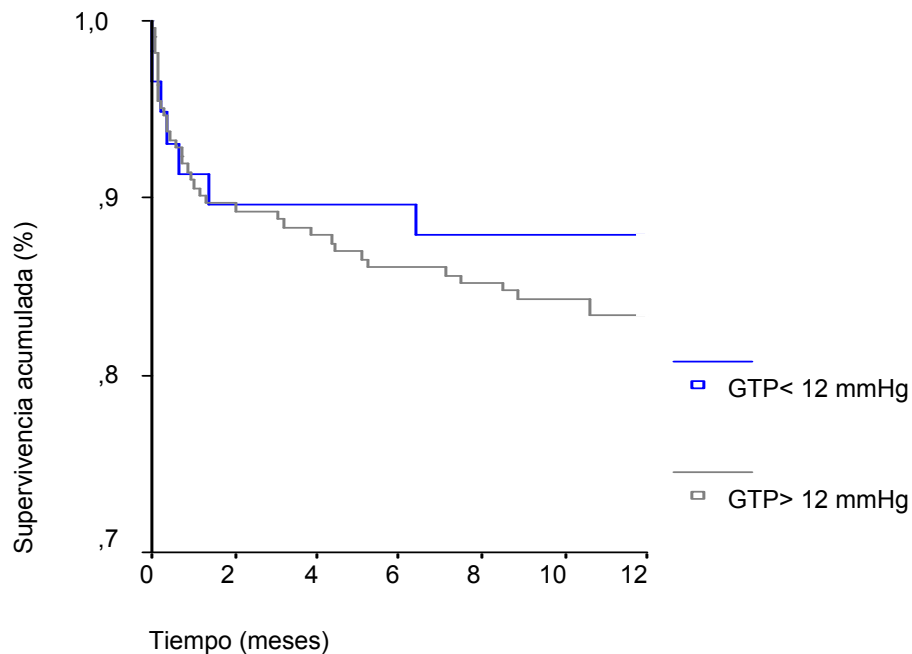
En el análisis de supervivencia comparando los pacientes que no presentaban HTP (definida como una PAPm > 19mmHg), con respecto a los que la presentaban, no se encontraron diferencias ES a un mes (94.2 vs 90.3%), seis meses (88.4 vs 86.7%) y un año (86.5 vs 84.1%) tras el trasplante (Ver figura 12).

Figura 12. Supervivencia post-trasplante según la presencia de HTP (PAPm > 19 mmHg).



Comparando los pacientes que presentaban un GTP > 12 mmHg con los que no lo presentaban, tampoco se objetivaron diferencias ES al mes del trasplante (91.3 vs 90.5%), a los seis meses (89.6 vs 86.1%), ni al año (87.9 vs 83.4%). Ver figura 13.

Figura 13. Supervivencia post-trasplante según la presencia de un GTP > 12 mm Hg.



Analizando los pacientes con RVP > 2.5 UW frente a los que presentaban valores inferiores, la diferencia de supervivencia al mes del trasplante casi alcanzó la significación estadística (93.4 vs 86.3%; $p=0.053$), sin embargo estas diferencias no se mantuvieron a los seis meses (89.2 vs 84.2%) y al año (86.3 vs 82.1%). (Ver figura 14).

No se observaron diferencias en la supervivencia a corto, medio o largo plazo en relación con el IRVP.

Al comparar la supervivencia de los pacientes que presentaban un GTP > 12 mmHg y/o una RVP > 2.5 UW, con los que presentaban valores inferiores, se objetivó una diferencia en la supervivencia al mes del trasplante ES (93.8 vs 86.5%; $p=0.04$), no existiendo diferencias ES a los seis meses (89.5 vs 84.6%) ni al año (86.5 vs 82.6%). (Ver gráfico 10).

Figura 14. Supervivencia durante el primer año post-trasplante según la presencia de RVP > 2.5 UW.

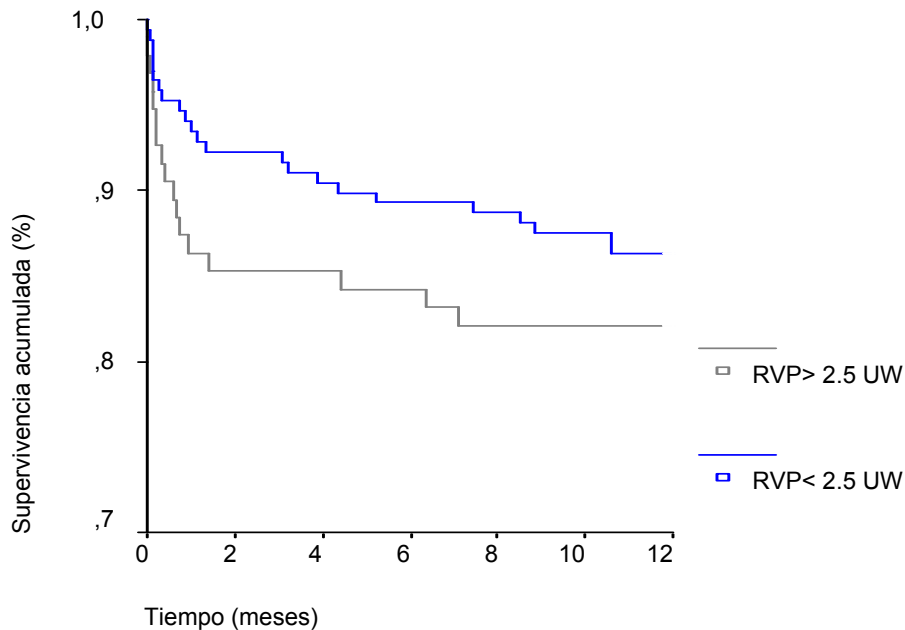
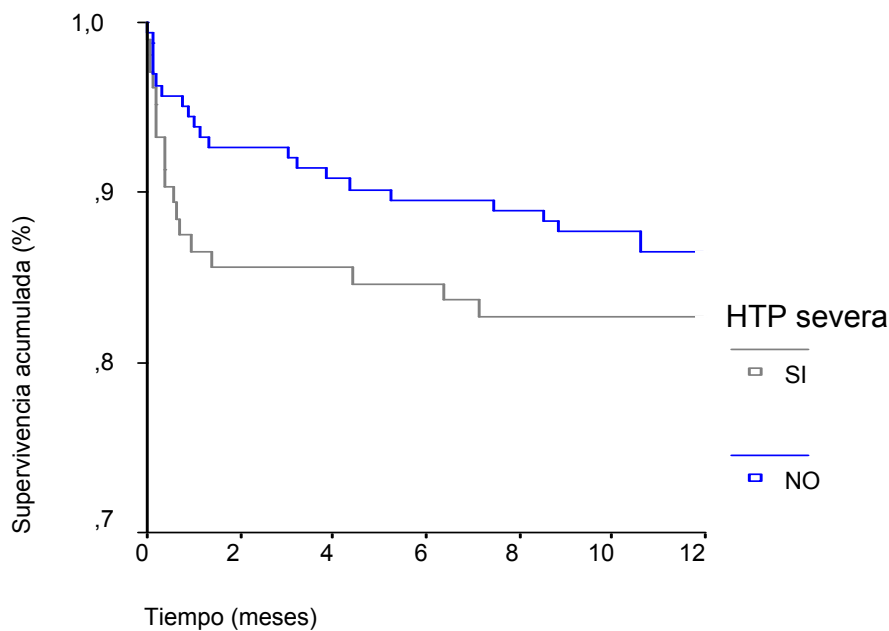


Figura 15. Supervivencia durante el primer año post-trasplante según la presencia de GTP > 12 mmHg y/o RVP > 2.5 UW.



Este análisis incluyó tanto a los pacientes a los que se les había realizado test vasodilatador como a los que no se les realizó, debido a que los resultados de su estudio hemodinámico presentaban valores que aunque superiores, eran cercanos a los límites establecidos para considerar la presencia de HTP severa.

Al comparar la supervivencia de los pacientes a los se les realizó test vasodilatador y resultaron respondedores con los que no se les hizo test, no se encontraron diferencias ES a corto, medio o largo plazo. Tampoco se encontraron diferencias ES al agrupar a los pacientes respondedores con los que no se les realizó test vasodilatador por ausencia de HTP severa y compararlos con los que no fueron respondedores.

Al analizar los factores de riesgo de mortalidad independientes tras el trasplante cardíaco, durante el primer mes se confirman tres variables; el sexo femenino (OR 2.72; IC 1.04 - 7.15; $p=0.41$), un IMC > 28 Kg/cm² (OR 3.88; IC 1.51 - 9.96; $p<0.005$) y la presencia de HTP severa en el estudio hemodinámico pre-trasplante, definida como un GTP > 12 mmHg y/o unas RVP > 2.5 UW (OR 3.76; IC 1.5 - 9.4; $p<0.005$). Tras el primer año se mantiene como factor de riesgo de mortalidad independiente la presencia de un IMC > 28 Kg/cm² (OR 2.15; IC 1.05 - 4.38; $p=0.035$). A los cinco años post-trasplante no encontramos ningún factor de riesgo independiente de mortalidad (Ver tabla 32).

Tabla 32. Factores de riesgo independientes de mortalidad post-trasplante.

1 MES	1 AÑO	5 AÑOS
Sexo femenino		
IMC > 28	IMC > 28	- -
HTP severa		

DISCUSIÓN:

1- Características epidemiológicas:

Las características demográficas (sexo y edad) en nuestra muestra son similares a las descritas en los registros previos durante ese periodo [66, 67].

La distribución etiológica presenta algunas diferencias con los registros nacionales e internacionales. Al comparar los resultados con el registro nacional, en el que están incluidos los pacientes de este estudio, cabe destacar una mayor prevalencia en nuestra muestra de MDisq (50% vs 40%) y menor de MDid (27.4% vs 34%). También se objetiva una mayor prevalencia de la etiología enólica (4.5% vs 2%). Esto puede estar en relación con variaciones geográficas y sociosanitarias.

Al comparar nuestra población y la del registro nacional con los registros internacionales, cabe mencionar la mayor prevalencia de enfermedad valvular como causa de insuficiencia cardiaca avanzada (11% vs 3.6%), este hecho puede deberse a que la prevalencia de enfermedad valvular reumática en nuestro medio es todavía alta comparada con la de otros países occidentales, pese a que su incidencia ha disminuido de forma generalizada. Como dato indirecto a tener en cuenta, según el registro de la Sociedad Española de Cirugía Cardiovascular, la cirugía valvular supone el 36% de las intervenciones realizadas con circulación extracorpórea en nuestro país, siendo este porcentaje muy superior al de otros países [164].

Con respecto al tratamiento farmacológico llama la atención el alto porcentaje de pacientes (15%), que no recibía tratamiento con IECA o ARA II en el momento de la evaluación, ya que la mayoría de los pacientes (89%) presentaban disfunción sistólica del ventrículo izquierdo. En parte esto se puede explicar por la dificultad en la administración de estos fármacos en determinadas situaciones clínicas como el shock cardiogénico o las situaciones de insuficiencia cardiaca aguda con síntomas y signos de

bajo gasto, en las que la suspensión de los fármacos vasodilatadores suele ser la primera medida terapéutica.

Las características hemodinámicas basales de los pacientes evaluados son similares a las descritas en estudios previos [71, 127, 134]. La proporción de pacientes con HTP severa también es similar (entre el 35 y el 40%), existiendo pequeñas diferencias debido a que los criterios que definen la HTP severa en cada estudio son variables [42, 126, 127, 134, 147].

2- Factores de riesgo para la presencia de HTP:

Los posibles factores de riesgo demográficos y clínicos asociados a la presencia de HTP severa en pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada han sido analizados de manera indirecta en tres estudios previos [127, 134, 147].

Goland et al analizaron a 410 pacientes con insuficiencia cardiaca y establecieron el límite de HTP severa en la presencia de un GTP > 10 mmHg y/o unas RVP > 3 UW. Valoraron las posibles diferencias por edad, sexo, índice de masa corporal, presencia de diabetes mellitus, creatinina sérica y etiología isquémica sin encontrar diferencias ES entre los diferentes grupos [127].

Klotz et al analizaron a 151 pacientes con insuficiencia cardiaca, estableciendo el límite para definir la HTP severa en un GTP > 12 mmHg y/o unas RVP > 2.5 UW. Estudiaron las posibles diferencias por edad, sexo, etiología (MDisq, MDId u otra), el consumo pico de oxígeno, la FE del ventrículo izquierdo, el DDVI y los diferentes tratamientos médicos (IECA, digital, diuréticos y Beta-bloqueantes). Hallaron diferencias ES en la FE del ventrículo izquierdo (23.1 vs 19.3%) y en el consumo pico de oxígeno (14.8 vs 12.2 ml/Kg/min) [147].

Lindelov et al estudiaron a 80 pacientes definiendo la HTP severa como la presencia de unas RVP > 3 UW. Analizaron la influencia del sexo, la edad y la presencia de MDisq o MDId. Solamente encontraron diferencias ES en la etiología isquémica que fue más frecuente en los pacientes con HTP (50 vs 27%) y la MDId que fue más frecuente en los pacientes sin HTP (68 vs 44%) [134].

Comparando estos resultados con los de nuestro trabajo, cabe destacar que hemos encontrado diferencias ES en el consumo pico medio de oxígeno en la ergoespirometría en el grupo con HTP severa con respecto al grupo sin HTP. Esto puede ser debido a la existencia de una relación entre el grado de HTP y la clase funcional ya descrita previamente en la literatura [42, 43].

A diferencia del estudio de Lindelov et al, en este trabajo no hemos encontrado diferencias por etiologías en la presencia de HTP o HTP severa. Esto puede ser debido a que el tamaño muestral en su estudio es 5 veces menor y no se incluyeron pacientes de otras etiologías que no fuesen MDisq o MDId. De todas maneras al analizar aisladamente las etiologías isquémica y dilatada idiopática en nuestro trabajo, no hemos encontrado diferencias ES en relación con la presencia de HTP.

La influencia del tiempo de evolución de la cardiopatía en la presencia de HTP es un factor de riesgo que no había sido analizado en estudios previos. Esta asociación resulta intuitiva, ya que a mayor tiempo de evolución, es más probable que se desarrollen mayores alteraciones estructurales a nivel miocárdico (crecimiento de aurícula izquierda, hipertrofia o dilatación del ventrículo izquierdo), que pueden facilitar el desarrollo de HTP, al propiciar un mayor grado de disfunción diastólica, sistólica y de insuficiencia mitral. Estas alteraciones estructurales también pueden aparecer a nivel de la vasculatura pulmonar, facilitando la presencia de HTP y sobre todo de HTP reactiva de carácter fijo. No obstante la definición de “tiempo de evolución de la cardiopatía” en nuestro trabajo puede ser poco precisa. Salvo en los casos de origen isquémico, donde el inicio de la cardiopatía suele ser el primer episodio de infarto agudo de

miocardio y en los casos de miocarditis aguda, en el resto de etiologías el tiempo de evolución es difícil de precisar con exactitud.

Con respecto a las variables ecocardiográficas, en la literatura previa hay un estudio diseñado específicamente para detectar los posibles factores asociados a la presencia de HTP. Los resultados de nuestro estudio coinciden con los de este trabajo al definir la existencia de una insuficiencia mitral moderada-severa como predictor de la presencia de HTP. También nuestros resultados coinciden en concluir que ni la presencia, ni el grado de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, así como el DDVI son predictores de HTP [28].

Pese a haber encontrado una relación ES entre la presencia de HTP (definida como una PAPm > 19 mmHg) y la FE del ventrículo derecho isotópica, no hemos confirmado los resultados de un estudio previo que asocia la función del ventrículo derecho con la PAPm y con la presencia de HTP severa [46]. Esto puede deberse a que solamente hemos podido recoger la función del ventrículo derecho en 156 pacientes. Además a diferencia del estudio previamente mencionado, nosotros hemos realizado la medición de la FE del ventrículo derecho mediante ventriculografía isotópica y no mediante estudio angiográfico.

3- Resultados del test vasodilatador:

Los resultados en el test vasodilatador muestran que cualquiera de los fármacos utilizados produce una disminución de las presiones pulmonares, el GTP, las RVP y el IRVP medio y un aumento del GC. No se objetivaron diferencias ES entre los diferentes fármacos, aunque en el grupo en que se utilizó prostaciclina se objetivó un descenso menor (absoluto y en porcentaje) de las presiones pulmonares y la PCP media y un mayor aumento del GC.

En el grupo de los inotrópicos positivos y de los vasodilatadores no selectivos, el descenso del GTP se obtuvo a expensas de una disminución

importante de la PCP, aunque también se produjo un descenso de las presiones pulmonares. Sin embargo en el grupo de la prostaciclina el descenso del GTP se obtuvo a expensas de un descenso mayor de la PAPm que de la PCP. Cabe también destacar el mayor aumento del GC en los pacientes del grupo de la prostaciclina con respecto al resto, estando este fenómeno en relación con un probable aumento del GC derecho producido por un descenso selectivo de las presiones pulmonares. Estos datos pueden indicar de manera indirecta la mayor selectividad de este grupo de fármacos por el lecho vascular pulmonar. Esta selectividad está ampliamente descrita en la literatura. [148, 149, 154, 165].

Hay que destacar también el menor descenso de la PCP que produjo la prostaciclina comparada con el resto de fármacos y el mayor porcentaje de pacientes que experimentaron un aumento de la misma (33%). Este fenómeno puede deberse a la respuesta que experimenta un ventrículo izquierdo disfuncionante a un aumento del gasto cardiaco derecho y por tanto del flujo en las cavidades izquierdas, secundario a la vasodilatación selectiva del lecho pulmonar que provoca la prostaciclina. Esta respuesta puede justificar también el aumento de la mortalidad objetivado en los pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo tratados de manera crónica con prostaciclina [52].

Los resultados obtenidos en estudios previos muestran que tanto los vasodilatadores no selectivos (nitroglicerina y nitroprusiato sódico) como la prostaciclina producen un descenso ES de las presiones pulmonares y las RVP, aunque con un descenso del GTP que es ES solamente en el grupo de la prostaciclina. En cambio en los pacientes tratados con inotrópicos no se objetiva un descenso medio de las presiones pulmonares ni del GTP, pero sí un aumento del GC y un descenso de las RVP [129, 158]. En relación con estos resultados se postula que los inotrópicos positivos producen un descenso de las RVP atribuido a un fenómeno de reclutamiento vascular a nivel del lecho pulmonar, dependiente del flujo y por tanto del aumento del GC, pero que no producen un descenso del GTP, ya que éste no depende del flujo ni de la superficie vascular pulmonar.

Las diferencias en los resultados obtenidos en nuestro trabajo acerca de la capacidad de los vasodilatadores no selectivos y los inotrópicos positivos de disminuir las presiones pulmonares y el GTP medio pueden deberse a que el número de pacientes analizados en estudios previos es reducido y menor que en nuestro trabajo. También es posible que pueda influir el hecho de que en algunos pacientes de nuestro estudio se asociaron inotropicos y vasodilatadores no selectivos o dos inotrópicos positivos al mismo tiempo, mientras que en los trabajos previos se utilizaba únicamente un fármaco. Además en nuestro estudio muchos pacientes recibieron estos fármacos en infusión continua durante varios días, antes de efectuar el estudio hemodinámico, mientras que en otros trabajos la administración se realizó mediante infusión aguda, por lo que es posible que el tiempo más prolongado de administración pueda influir en el grado de respuesta, siendo ésto debido al "condicionamiento vasodilatador" previamente descrito.

Con respecto a la capacidad de cada fármaco para conseguir que un paciente sea considerado respondedor, es decir lograr un $GTP < 12$ mmHg y unas $RVP < 2.5$ UW, los trabajos previos en pacientes con características hemodinámicas basales similares, muestran un porcentaje de respuesta en los casos tratados con vasodilatadores no selectivos de entre el 35 y el 60% [124, 129, 140] y en los pacientes tratados con prostaciclina de entre el 70 y el 80%. Además se ha podido comprobar que de entre los pacientes que no responden a nitroglicerina o nitroprusiato, un alto porcentaje responde a prostaciclina. Por lo tanto, en estos estudios se concluye de manera unánime que el fármaco más efectivo para conseguir la respuesta vasodilatadora óptima es la prostaciclina [129, 147, 153, 158].

En nuestro trabajo el porcentaje de efectividad fue ligeramente menor que el obtenido en estudios previos en el grupo tratado con vasodilatadores no selectivos (45.5%).

El porcentaje de pacientes considerados respondedores entre los tratados con inotrópicos positivos (50%), fue similar al de los pacientes tratados con vasodilatadores no selectivos, por lo que estos fármacos, por

separado o asociados, son una opción válida para intentar lograr un descenso de las presiones pulmonares, el GTP y las RVP.

Los pacientes tratados con prostaciclina presentaron un porcentaje de respuesta similar al de los otros dos grupos y fue menor al descrito en trabajos previos [147, 158]. Esto se puede deber a que en nuestro trabajo la prostaciclina se utilizó en muchos casos tras no lograr una respuesta vasodilatadora adecuada con otros fármacos, por lo que los pacientes en los que se administró este fármaco presentaban una HTP más resistente al tratamiento. De hecho seis de once pacientes no respondedores a otros fármacos se convirtieron en respondedores con la prostaciclina. Por lo tanto, aunque los resultados hemodinámicos y los porcentajes de efectividad sean similares en los tres grupos, el fármaco más efectivo es probablemente la prostaciclina.

En nuestro trabajo la obtención en el cateterismo basal de unas RVP elevadas y/o un GC disminuido resultaron marcadores de riesgo de ausencia de respuesta en el test vasodilatador, sin embargo ni el valor del GTP ni las presiones pulmonares lo fueron. Por tanto, dado que las RVP son dependientes del GC (si disminuye el GC aumentan las RVP), es probable que este riesgo de no respuesta esté en relación con este factor. En los trabajos previos no se describen factores de riesgo asociados a la falta de respuesta en el test vasodilatador, aunque el trabajo que analiza esta cuestión de manera más específica solamente se realizó con nitroprusiato sódico [124].

Se encontró una correlación entre el IRVP basal y el descenso de éste tras el test vasodilatador, resultado que va en contra de la hipótesis de que cuanto mayor es el IRVP, menor porcentaje de respuesta existe en el test vasodilatador. Esto puede deberse a que en algunos pacientes se produce un descenso del IRVP con un descenso excesivo de la tensión arterial sistémica asociado, por lo que pese a que se produzca una importante disminución del IRVP, el paciente resulta ser no respondedor.

El hecho de no responder a un grupo farmacológico en el test vasodilatador no descarta la posibilidad de responder a otro grupo. En nuestro trabajo varios pacientes que no habían respondido a inotrópicos, respondieron a vasodilatadores no selectivos o prostaciclina y pacientes que no respondieron a vasodilatadores no selectivos, respondieron a PC. Este hecho se describe en varios trabajos previos [153, 165].

4- Factores asociados a la mortalidad post-trasplante:

En el análisis de los factores predictores de mortalidad tras el trasplante no hemos objetivado que los pacientes considerados respondedores, que presentaban HTP (independientemente de su grado), en el periodo pre-trasplante, tengan una mayor mortalidad a medio o largo plazo. Solo se encontraron diferencias ES durante el primer mes post-trasplante en los pacientes con HTP severa en el estudio basal (definida como un GTP > 12 mmHg y/o unas RVP > 2.5 UW). Sin embargo al comparar a los pacientes que fueron respondedores al test vasodilatador con los pacientes a los que no se les realizó y fueron trasplantados (este grupo incluye a los pacientes sin HTP severa y algunos con valores ligeramente superiores al límite establecido), no se encontraron diferencias ES a corto, medio o largo plazo.

En los estudios previos se encuentran datos contradictorios acerca de la mortalidad en pacientes con HTP en el estudio hemodinámico pretrasplante.

En el estudio realizado por Murali et al, se observó una mayor mortalidad a corto plazo (2 días) en pacientes con HTP severa pre-trasplante, aunque la mortalidad a 30 días fue similar. Este estudio no tuvo en cuenta la influencia de la reversibilidad en el test vasodilatador [129].

Otros trabajos que comparan a los pacientes con HTP severa pre-trasplante que responden con los no respondedores al test vasodilatador muestran una menor mortalidad en el primer grupo [17, 124, 166].

La mayoría de los estudios previos que comparan la supervivencia de los pacientes sin HTP con los pacientes con HTP respondedores al test vasodilatador, no han mostrado diferencias ES en la mortalidad a corto y largo plazo [17, 82, 127, 134, 147, 166, 167]. Solamente dos trabajos muestran una mayor mortalidad en los pacientes con HTP pre-trasplante que responden al test vasodilatador frente a los pacientes sin HTP severa:

Chen et al describen una mayor mortalidad en los 30 primeros días post-trasplante, en los pacientes con HTP reversible (definida como alcanzar un GTP < 14 mmHg y unas RVP < 3 UW), comparado con los pacientes sin HTP. Estos resultados coinciden con los obtenidos en nuestro estudio, aunque en este trabajo los criterios para realizar un test vasodilatador fueron diferentes a los utilizados por nosotros. Además en un segundo análisis más estricto que consideró repondedores solamente a los pacientes que alcanzaron un GTP < 10 mmHg y unas RVP < 2 UW, no se encontraron diferencias ES en la mortalidad perioperatoria entre ambos grupos [166].

Butler et al describieron en el análisis no ajustado, una mayor mortalidad en los pacientes con una PAPs > 50 mmHg y/o un GTP > 16 mmHg, definiendo la PAPs como un predictor independiente de mortalidad. En nuestro trabajo no hemos encontrado diferencias ES en la mortalidad en este subgrupo de pacientes con HTP severa. Esto puede deberse a que el criterio que define en el trabajo de Butler a los pacientes respondedores fue conseguir solamente unas RVP < 2.5 UW, mientras que en nuestro trabajo se requirió además alcanzar un GTP < 12 mmHg. El trabajo tampoco define si existen diferencias a corto o largo plazo sino que describe la mortalidad global tras un seguimiento medio de 42 +/- 28 meses. Otros factores que pueden influir en la valoración de la reversibilidad al tener solamente en cuenta las RVP, son los pacientes con un IMC elevado que tienen un GC absoluto alto, pero un IC menor y pueden mostrar unas RVP bajas. También los pacientes con insuficiencia mitral severa pueden tener una PCP elevada principalmente por la presencia de una onda v prominente, produciendo una medición de un falso GTP bajo y catalogar al paciente como respondedor [71].

Continúa siendo controvertido el análisis de cuál es el parámetro (RVP, IRVP o GTP) que mejor define la HTP severa y por tanto es mejor predictor de mortalidad tras el trasplante. Algunos autores argumentan que las RVP y el IRVP, al depender del flujo y por tanto del GC, son poco fiables dada la posible inexactitud en la medida del GC por termodilución (sobre todo en pacientes con GC muy bajo) [168]. Además las RVP no tienen en cuenta otros factores como la complianza vascular o las fuerzas extravasculares como la presión alveolar [129]. Otros autores defienden que el gradiente a través del árbol vascular pulmonar es dependiente del flujo y por tanto debe de ser tenido en cuenta [169]. En nuestro trabajo el mejor parámetro en la predicción de mortalidad a corto plazo y de ausencia de respuesta en el test vasodilatador han sido las RVP elevadas. Las RVP elevadas asociadas a un GTP alto también han resultado ser factor de riesgo de mortalidad. Por lo tanto, las dos variables deben tenerse en consideración en el análisis de la HTP ya que proporcionan información complementaria.

Con respecto al análisis del resto de posibles factores de riesgo asociados a una mayor mortalidad tras el TCO, destacan el sexo femenino y la obesidad. No se encontraron diferencias ES por edad, presencia de DM o etiología isquémica.

En los grandes registros, la edad se describe como factor de riesgo de mortalidad a corto y largo plazo, mientras que en nuestro trabajo no existen diferencias ES en el análisis de la supervivencia según esta variable. Esto puede deberse al mayor tamaño muestral de los registros (20 veces mayor) [67].

El diagnóstico de DM pre-trasplante se describió como factor de riesgo de mortalidad en estudios con un tamaño muestral pequeño realizados a comienzos de los años noventa [105, 106], mientras que tal y como ocurre en nuestro estudio, en los grandes registros más recientes no se describe como factor de riesgo de mortalidad [67, 104, 107].

La obesidad es un factor de riesgo de mortalidad a corto y largo plazo descrito en numerosos trabajos previos, siendo estos resultados coincidentes con los obtenidos en nuestro trabajo. Este riesgo aumentado probablemente tenga un origen multifactorial (mayor riesgo perioperatorio, mayor prevalencia de DM, enfermedad coronaria...etc) [67, 71, 94-96].

El sexo femenino está descrito como factor de riesgo de mortalidad en pacientes con TCO aunque existen datos contradictorios. En trabajos de principios de los años noventa con un tamaño muestral pequeño no se encontraron diferencias ES en la mortalidad por sexos, salvo en los receptores femeninos de donante femenino [83, 84]; Sin embargo, en los estudios más recientes y en los grandes registros, es un factor de riesgo bien definido de mortalidad a corto y largo plazo [67]. Este hecho puede deberse a numerosos factores entre los que destaca una posible respuesta inmune diferente entre hombres y mujeres, posiblemente determinada por factores como la sensibilización anti-HLA o los anticuerpos citotóxicos, que puede facilitar un mayor número de episodios de rechazo agudo en los pacientes de sexo femenino [170].

5- Limitaciones del estudio:

El estudio presenta las limitaciones potenciales de cualquier estudio retrospectivo, aunque ésta probablemente sea la aproximación más plausible dado el número de pacientes incluidos y la duración del seguimiento. Dentro de los posibles sesgos cabe destacar en primer lugar el sesgo de información ya que existen algunas variables en las que no se han podido recuperar algunos de los datos. Además en varios pacientes no se pudieron realizar algunas de las pruebas complementarias del protocolo (ergoespiometría, ventriculografía isotópica), en la mayoría de los casos debido a la situación clínica del paciente.

En el análisis de mortalidad post-trasplante no están incluidos los pacientes que fallecieron en lista de espera y tampoco se ha podido valorar la influencia de la presencia de HTP en este grupo. El tiempo de espera para

el trasplante es variable por lo que tampoco se ha podido estudiar la posibilidad de que alguno de los pacientes en lista de espera desarrollara HTP.

La definición de algunas variables, principalmente el tiempo de evolución de la cardiopatía puede resultar imprecisa en algunos casos, dada la imposibilidad de determinar el momento exacto en que se inició dicha patología.

El estudio abarca un periodo de tiempo prolongado. Por lo tanto, los protocolos aplicados, los fármacos administrados, las técnicas diagnósticas utilizadas, los criterios de selección del donante y el receptor, el manejo quirúrgico, el post-operatorio y el seguimiento posterior han experimentado numerosos cambios y variaciones en el tiempo, hecho que impide la homogeneidad en el manejo y el estudio de estos pacientes.

Dentro de los posibles defectos en el diseño del estudio cabe destacar la no inclusión del tratamiento con betabloqueantes en el momento de la evaluación como variable a estudio y el hecho de no diferenciar a los pacientes con IM moderada y severa en el registro de los estudios ecocardiográficos. En la mayoría de los casos no se ha registrado la dosis de los fármacos utilizados en los test vasodilatadores. Tampoco se han tenido en cuenta en el análisis de mortalidad las causas de fallecimiento, principalmente la presencia de fallo precoz del injerto por disfunción del ventrículo derecho, dada su estrecha relación con la HTP severa. De todos modos la presencia de un fallo ventricular derecho agudo es difícil de confirmar, sobre todo en el periodo perioperatorio y de hecho hasta el momento no se ha establecido una definición exacta. Pese a esto, la HTP es un factor de riesgo de mortalidad perioperatoria y no solamente por el fallo ventricular derecho como causa directa sino que el fallo derecho no mortal prolonga la estancia en la unidad de cuidados intensivos, aumenta la frecuencia de infecciones o la necesidad de drogas vasoactivas intravenosas.

La potencia estadística en determinados análisis, principalmente en el subgrupo de pacientes con HTP muy severa sometidos a test vasodilatador o en el análisis de la mortalidad en los pacientes con una supervivencia post-trasplante superior a 5 años ha estado limitada por el tamaño muestral.

Algunas variables biológicas que son de carácter continuo, en particular los parámetros hemodinámicos definitorios de HTP (GTP, RVP, IRVP, PAPM), han sido tratadas de manera dicotómica estableciendo puntos de corte de forma arbitraria, no siendo éste el manejo ideal de este tipo de variables.

CONCLUSIONES:

- 1) La etiología más frecuente causante de insuficiencia cardíaca avanzada es la Miocardiopatía dilatada de origen isquémico seguida de la Miocardiopatía dilatada idiopática.
- 2) La prevalencia de hipertensión pulmonar en nuestra población (definida como una PAPM > 19 mmHg), en los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada es del 79.2%. La prevalencia de hipertensión pulmonar severa (definida como un GTP > 12 mmHg y/o unas RVP > 2.5 mmHg) es del 48.4%.
- 3) La presencia de insuficiencia mitral moderada o severa en el estudio ecocardiográfico y una duración de la cardiopatía desde el diagnóstico mayor de tres años son factores de riesgo independientes para la presencia de hipertensión pulmonar severa.
- 4) Los fármacos vasodilatadores no selectivos (nitroglicerina y nitroprusiato sódico), los inotrópicos positivos (dopamina, dobutamina y milrinona) y la prostaciclina, producen un descenso significativo de la presión capilar pulmonar, las presiones pulmonares, el gradiente transpulmonar y las resistencias vasculares pulmonares en los pacientes con hipertensión pulmonar severa. Así mismo producen un aumento significativo del gasto cardíaco. Estos fármacos son capaces de producir una respuesta vasodilatadora efectiva en el test de reversibilidad en los pacientes con hipertensión pulmonar severa.
- 5) El hecho de no obtener una respuesta satisfactoria con un determinado fármaco en el test de reversibilidad no indica que no se pueda obtener dicha respuesta con otro grupo farmacológico de manera aislada o en asociación.

- 6) La prostaciclina produce un efecto vasodilatador más selectivo a nivel pulmonar que el resto de los fármacos estudiados, siendo el fármaco más eficaz en conseguir una respuesta vasodilatadora efectiva en el test de reversibilidad de la hipertensión pulmonar.
- 7) En los pacientes con hipertensión pulmonar severa, la obtención en el estudio hemodinámico basal pre-trasplante de un gasto cardiaco menor de 2.5 l/min o unas resistencias vasculares pulmonares mayores de 6 UW, son un marcador de riesgo de no obtener una respuesta vasodilatadora efectiva en el test de reversibilidad.
- 8) El sobrepeso (definido como un índice de masa corporal mayor de 28 Kg/m²) y el sexo femenino son factores de riesgo de mortalidad independientes en el primer año post-trasplante.
- 9) La presencia de hipertensión pulmonar severa en el estudio hemodinámico basal pre-trasplante es un factor de riesgo de mortalidad en el primer mes post-trasplante en los pacientes respondedores al test de reversibilidad.
- 10) A partir del primer mes post-trasplante no existen diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad entre los pacientes con o sin hipertensión pulmonar severa si los primeros han respondido de manera efectiva al test vasodilatador pre-trasplante.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, et al. *Clinical classification of pulmonary hypertension*. J Am Coll Cardiol 2004; 43 (12 Suppl S): 5S-12S.
2. Grigioni F, Potena L, Galie N, Fallani F, Bigliardi M, Coccolo F, et al. *Prognostic implications of serial assessments of pulmonary hypertension in severe chronic heart failure*. J Heart Lung Transplant. 2006; 25(10): 1241-6.
3. Naeije R, Lipski A, Abramowicz M, Lejeune P, Melot C, Antoine M, et al. *Nature of pulmonary hypertension in congestive heart failure. Effects of cardiac transplantation*. Am J Respir Crit Care Med. 1994; 149(4 Pt 1): 881-7.
4. Braunwald E, Zipes DP, MD Consult LLC. *Braunwald's heart disease a textbook of cardiovascular medicine*. 7th ed. St Louis, Mo: MD Consult; 2005.
5. Chemla D, Castelain V, Herve P, Lecarpentier Y, Brimiouille S. *Haemodynamic evaluation of pulmonary hypertension*. Eur Respir J. 2002; 20(5): 1314-31.
6. Baim DS, Grossman W. *Grossman's cardiac catheterization, angiography, and intervention*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2000.
7. McGregor M, Sniderman A. *On pulmonary vascular resistance: the need for more precise definition*. Am J Cardiol. 1985; 55(1): 217-21.
8. Moraes D.L, Colucci W.S, and Givertz M.M. *Secondary pulmonary hypertension in chronic heart failure: the role of the endothelium in pathophysiology and management*. Circulation. 2000; 102(14): 1718-23.
9. Gehlbach B.K, Geppert E. *The pulmonary manifestations of left heart failure*. Chest. 2004; 125(2): 669-82.
10. Wagenvoort C, Mooi W. *Congestive vasculopathy*. In: CA W, WJ M, editors. *Biopsy pathology of the pulmonary vasculature*. London: Chapman and Hall medical; 1989: 171-98.
11. Delgado J.F, Conde E, Sanchez V, Lopez-Rios F, Gomez-Sanchez M.A, Escribano P, et al. *Pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension due to chronic heart failure*. Eur J Heart Fail. 2005; 7(6): 1011-6.

12. Goodale F, Sanchez G, Friedlich A.L, Scannell J.G, Myers G.S. *Correlation of pulmonary arteriolar resistance with pulmonary vascular changes in patients with mitral stenosis before and after valvulotomy.* N Engl J Med. 1955; 252(23): 979-83.
13. Tamburino C, Corcos T, Feraco E, Leger P, Desruennes M, Vaissier E, et al. *Hemodynamic parameters one and four weeks after cardiac transplantation.* Am J Cardiol. 1989; 63(9): 635-7.
14. Greenberg M.L, Uretsky B.F, Reddy P.S, Bernstein R.L, Griffith B.P, Hardesty R.L, et al. *Long-term hemodynamic follow-up of cardiac transplant patients treated with cyclosporine and prednisone.* Circulation. 1985. 71(3): 487-94.
15. Zener, J.C, Hancock E.W, Shumway N.E, Harrison D.C. *Regression of extreme pulmonary hypertension after mitral valve surgery.* Am J Cardiol. 1972; 30(8): 820-6.
16. Bhatia S.J, Kirshenbaum J.M, Shemin R.J, Cohn L.H, Collins J.J, Sesa V.J, et al. *Time course of resolution of pulmonary hypertension and right ventricular remodeling after orthotopic cardiac transplantation.* Circulation. 1987; 76(4): 819-26.
17. Delgado J.F, Gomez-Sanchez M.A, Saenz de la Calzada C, Sanchez V, Escribano P, Hernandez-Alfonso J, et al. *Impact of mild pulmonary hypertension on mortality and pulmonary artery pressure profile after heart transplantation.* J Heart Lung Transplant. 2001; 20(9): 942-8.
18. Chau E.M, Bailey K.R, Mahoney D.W, Frantz R.P, McGregor C.G, Daly R.C, et al. *Predictors of reversibility of pulmonary hypertension in cardiac transplant recipients in the first postoperative year.* Circulation. 1996; 94(9 Suppl): 267-72.
19. Weissman B.A, Allon N, Shapira S. *Biochemical, pharmacological, and clinical aspects of nitric oxide.* New York: Plenum Press; 1995.
20. Ontkian M, Gay R, Greenberg B. *Diminished endothelium-derived relaxing factor activity in an experimental model of chronic heart failure.* Circ Res. 1991; 69(4): 1088-96.
21. Cooper C.J, Landzberg M.J, Anderson T.J, Charbonneau F, Creager M.A, Ganz P, et al. *Role of nitric oxide in the local regulation of pulmonary vascular resistance in humans.* Circulation. 1996; 93(2): 266-71.
22. Highsmith R.F. *Endothelin: molecular biology, physiology and pathology.* Totowa, N.J.: Humana Press; 1998.
23. Wei C.M, Lerman A, Rodeheffer R.J, Mc Gregor C.G, Brandt R.R, Wright S, et al. *Endothelin in human congestive heart failure.* Circulation. 1994; 89(4): 1580-6.

24. Cody R.J, Haas G.J, Binkley P.F, Capers Q, Kelley R. *Plasma endothelin correlates with the extent of pulmonary hypertension in patients with chronic congestive heart failure*. Circulation. 1992; 85(2): 504-9.
25. Pinamonti B, Camerini F. *The problem of diastolic dysfunction in dilated cardiomyopathy and hypertrophic cardiomyopathy*. Cardiologia. 1995; 40(12 Suppl 1): 365-70.
26. Grossman W. *Diastolic dysfunction in congestive heart failure*. N Engl J Med. 1991; 325(22): 1557-64.
27. Shen W.F, Feng Y.Y, Pan J.L, Wang G.D, Wang M.H, Gong L.S, et al. *Prognostic importance of left ventricular diastolic filling velocity profiles in dilated cardiomyopathy*. Chin Med J (Engl). 1993; 106(4): 266-71.
28. Enriquez-Sarano M, Rossi A, Seward J.B, Bailey K.R, Tajik A.J. *Determinants of pulmonary hypertension in left ventricular dysfunction*. J Am Coll Cardiol. 1997; 29(1): 153-9.
29. Capomolla S, Febo O, Guazzotti G, Gnemmi M, Mortara A, Riccardi G, et al. *Invasive and non-invasive determinants of pulmonary hypertension in patients with chronic heart failure*. J Heart Lung Transplant. 2000; 19(5): 426-38.
30. Schwammenthal E, Vered Z, Agranat O, Kaplinsky E, Rabinowitz B, Feinberg M.S. *Impact of atrioventricular compliance on pulmonary artery pressure in mitral stenosis: an exercise echocardiographic study*. Circulation. 2000; 102(19): 2378-84.
31. Khan A, Moe G.W, Nili N, Rezaei E, Eskandarian M, Butany J, et al. *The cardiac atria are chambers of active remodeling and dynamic collagen turnover during evolving heart failure*. J Am Coll Cardiol. 2004; 43(1): 68-76.
32. Rossi A, Cicoira M, Zanolla L, Sandrini R, Golia G, Zardini P, et al. *Determinants and prognostic value of left atrial volume in patients with dilated cardiomyopathy*. J Am Coll Cardiol. 2002; 40(8): 1425.
33. Morley D, Brozena S.C. *Assessing risk by hemodynamic profile in patients awaiting cardiac transplantation*. Am J Cardiol. 1994; 73(5): 379-83.
34. Stefanadis C, Dernellis J, Toutouzas P. *A clinical appraisal of left atrial function*. Eur Heart J. 2001; 22(1): 22-36.
35. Umesan C.V, Kapoor A, Sinha N, Kumar A.S, Goel P.K. *Effect of Inoue balloon mitral valvotomy on severe pulmonary arterial hypertension in 315 patients with rheumatic mitral stenosis: immediate and long-term results*. J Heart Valve Dis. 2000; 9(5): 609-15.

36. Gamra H, Zhang H.P, Allen J.W, Lou F.Y, Ruiz C.E. *Factors determining normalization of pulmonary vascular resistance following successful balloon mitral valvotomy.* Am J Cardiol. 1999; 83(3): 392-5.
37. Li M, Dumesnil J.G, Mathieu P, Pibarot P. *Impact of valve prosthesis-patient mismatch on pulmonary arterial pressure after mitral valve replacement.* J Am Coll Cardiol. 2005; 45(7): 1034-40.
38. Faggiano P, Antonini-Canterin F, Ribichini F, D'Áloia A, Ferrero V, Cervesato E, et al. *Pulmonary artery hypertension in adult patients with symptomatic valvular aortic stenosis.* Am J Cardiol. 2000; 85(2): 204-8.
39. Malouf J.F, Enriquez-Sarano M, Pellikka P.A, Oh J.K, Bailey K.R, Chandrasekaran K, et al. *Severe pulmonary hypertension in patients with severe aortic valve stenosis: clinical profile and prognostic implications.* J Am Coll Cardiol. 2002; 40(4): 789-95.
40. Abramson S.V, Burke J.F, Kelly J.J, Kitchen J.G, Dougherty M.J, Yih D.F, et al. *Pulmonary hypertension predicts mortality and morbidity in patients with dilated cardiomyopathy.* Ann Intern Med. 1992; 116(11): 888-95.
41. Cappola T.P, Felker G.M, Kao W.H, Hare J.M, Baughman K.L, Kasper E.K. *Pulmonary hypertension and risk of death in cardiomyopathy: patients with myocarditis are at higher risk.* Circulation. 2002; 105(14): 1663-8.
42. Butler J, Chomsky D.B, Wilson J.R. *Pulmonary hypertension and exercise intolerance in patients with heart failure.* J Am Coll Cardiol. 1999; 34(6): 1802-6.
43. Di Salvo T.G, Mathier M, Semigran M.J, Dec G.W. *Preserved right ventricular ejection fraction predicts exercise capacity and survival in advanced heart failure.* J Am Coll Cardiol. 1995; 25(5): 1143-53.
44. Gavazzi A, Ghio S, Scelsi L, Campana C, Klersy C, Serio A, et al. *Response of the right ventricle to acute pulmonary vasodilation predicts the outcome in patients with advanced heart failure and pulmonary hypertension.* Am Heart J. 2003; 145(2): 310-6.
45. de Groote P, Dagorn J, Soudan B, Lamblin N, McFadden E, Bauters C. *B-type natriuretic peptide and peak exercise oxygen consumption provide independent information for risk stratification in patients with stable congestive heart failure.* J Am Coll Cardiol. 2004; 43(9): 1584-9.
46. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, Inserra C, Klersy C, Sebastiani R, et al. *Independent and additive prognostic value of right ventricular*

- systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure.* J Am Coll Cardiol. 2001; 37(1): 183-8.
47. Olschewski H, Seeger W. *Pulmonary hypertension. Pathophysiology, diagnosis, treatment and development of a pulmonary-selective therapy.* In: *Pulmonary hypertension.* Germany: Uni-Med Verlag AG; 2002.
 48. Healey J.S, Davies R.A, Tang A.S. *Improvement of apparently fixed pulmonary hypertension with cardiac resynchronization therapy.* J Heart Lung Transplant. 2004; 23(5): 650-2.
 49. Jessup M, Banner N, Brozena S, Campana C, Costard-Jackle A, Dengler T, et al. *Optimal pharmacologic and non-pharmacologic management of cardiac transplant candidates: approaches to be considered prior to transplant evaluation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates--2006.* J Heart Lung Transplant. 2006; 25(9): 1003-23.
 50. Schulze-Neick I, Luther Y.C, Ewert P, Lehmkühl H.B, Hetzer R, Lange P.E. *End-stage heart failure with pulmonary hypertension: levosimendan to evaluate for heart transplantation alone versus combined heart-lung transplantation.* Transplantation. 2004; 78(8): 1237-8.
 51. Salzberg S.P, Lachat M.L, von Harbou K, Zund G, Turina M.I. *Normalization of high pulmonary vascular resistance with LVAD support in heart transplantation candidates.* Eur J Cardiothorac Surg. 2005; 27(2): 222-5.
 52. Califf R.M, Adams K.F, McKenna W.J, Gherghiade M, Uretski B.F, McNulty S.E, et al. *A randomized controlled trial of epoprostenol therapy for severe congestive heart failure: The Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST).* Am Heart J. 1997; 134(1): 44-54.
 53. Hare J.M, Shernan S.K, Body S.C, Graydon E, Colucci W.S, Couper G.S. *Influence of inhaled nitric oxide on systemic flow and ventricular filling pressure in patients receiving mechanical circulatory assistance.* Circulation. 1997; 95(9): 2250-3.
 54. Bocchi E.A, Bacal F, Auler J.O, Carmone M.J, Bellotti G, Pileggi F. *Inhaled nitric oxide leading to pulmonary edema in stable severe heart failure.* Am J Cardiol. 1994; 74(1): 70-2.
 55. Kieler-Jensen N, Ricksten S.E, Stenqvist O, Bergh C.H, Lindelow B, Wennmalm A, et al. *Inhaled nitric oxide in the evaluation of heart transplant candidates with elevated pulmonary vascular resistance.* J Heart Lung Transplant. 1994; 13(3): 366-75.

56. Rich G.F, Murphy G.D, Roos C.M, Johns R.A. *Inhaled nitric oxide. Selective pulmonary vasodilation in cardiac surgical patients.* Anesthesiology. 1993; 78(6): 1028-35.
57. Ardehali A, Hughes K, Sadeghi A, Esmailian F, Marelli D, Moriguchi J, et al. *Inhaled nitric oxide for pulmonary hypertension after heart transplantation.* Transplantation. 2001; 72(4): 638-41.
58. Guazzi M, Tumminello G, Di Marco F, Fiorentini C, Guazzi M.D. *The effects of phosphodiesterase-5 inhibition with sildenafil on pulmonary hemodynamics and diffusion capacity, exercise ventilatory efficiency, and oxygen uptake kinetics in chronic heart failure.* J Am Coll Cardiol. 2004; 44(12): 2339-48.
59. Alaeddini J, Uber P.A, Park M.H, Scott R.L, Ventura H.O, Mehra M.R. *Efficacy and safety of sildenafil in the evaluation of pulmonary hypertension in severe heart failure.* Am J Cardiol. 2004; 94(11): 1475-7.
60. Gómez-Sánchez M, Saenz de la Calzada C, Escribano P. *Pilot assesement of the response of several pulmonary hemodynamic variables to sublingual sildenafil in candidates for heart transplantation.* Eur J Heart Fail. 2004; 6: 615-7.
61. Rich S, McLaughlin V.V. *Endothelin receptor blockers in cardiovascular disease.* Circulation. 2003; 108(18): 2184-90.
62. Torre-Amione G, Young J.B, Colucci W.S, Lewis B.S, Pratt C, Cotter G, et al. *Hemodynamic and clinical effects of tezosentan, an intravenous dual endothelin receptor antagonist, in patients hospitalized for acute decompensated heart failure.* J Am Coll Cardiol. 2003; 42(1): 140-7.
63. Cotter G, Kaluski E, Stangl K, Pacher R, Richter C, Milo-Cotter O, et al. *The hemodynamic and neurohormonal effects of low doses of tezosentan (an endothelin A/B receptor antagonist) in patients with acute heart failure.* Eur J Heart Fail. 2004; 6(5): 601-9.
64. Luscher T.F, Enseleit F, Pacher R, Mitrovic V, Schulze M.R, Willenbrock R, et al. *Hemodynamic and neurohumoral effects of selective endothelin A (ET(A)) receptor blockade in chronic heart failure: the Heart Failure ET(A) Receptor Blockade Trial (HEAT).* Circulation. 2002; 106(21): 2666-72.
65. Anand I, McMurray J, Cohn J.N, Konstam M.A, Notter T, Quitzau K, et al. *Long-term effects of darusentan on left-ventricular remodelling and clinical outcomes in the EndothelinA Receptor Antagonist Trial in Heart Failure (EARTH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial.* Lancet. 2004; 364(9431): 347-54.
66. Almenar L. *Spanish Heart Transplantation Registry. 16th official report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Heart*

Failure, Heart Transplantation, and Associated Therapies. Rev Esp Cardiol. 2005; 58(11): 1310-7.

67. Taylor D.O, Edwards L.B, Boucek M.M, Trulock E.P, Waltz D.A, Keck B.M, et al. *Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-third official adult heart transplantation report--2006.* J Heart Lung Transplant. 2006; 25(8): 869-79.
68. Hosenpud J.D, Bennett L.E, Keck B.M, Boucek M.M, Novick R.J. *The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: seventeenth official report-2000.* J Heart Lung Transplant. 2000; 19(10): 909-31.
69. Bourge R.C, Kirklin J.K, Naftel D.C, McGriffin D.C. *Predicting outcome after cardiac transplantations: lessons from the Cardiac Transplant Research Database.* Curr Opin Cardiol. 1997; 12(2): 136-45.
70. Kirsch M, Baufreton C, Naftel D.C, Benvenuti C, Loisanche D.Y. *Pretransplantation risk factors for death after heart transplantation: the Henri Mondor experience.* J Heart Lung Transplant. 1998; 17(3): 268-77.
71. Butler J, Stankewicz M.A, Wu J, Chomski D.B, Howser R.L, Khadim G, et al. *Pre-transplant reversible pulmonary hypertension predicts higher risk for mortality after cardiac transplantation.* J Heart Lung Transplant. 2005; 24(2): 170-7.
72. Almenar L, Vicente J.L, Torregosa S, Osa A, Martinez-Dolz L, Gomez-Plana J, et al. *Predictive variables of early mortality after orthotopic heart transplant in adults.* Rev Esp Cardiol. 1997; 50(9): 628-34.
73. Zuckermann A, Dunkler D, Deviatko E, Bodhjalian A, Czerny M, Ankersmit J, et al. *Long-term survival (>10 years) of patients >60 years with induction therapy after cardiac transplantation.* Eur J Cardiothorac Surg. 2003; 24(2): 283-91.
74. Demers P, Moffatt S, Oyer P.E, Hunt S.A, Reitz B.A, Robbins R.C. *Long-term results of heart transplantation in patients older than 60 years.* J Thorac Cardiovasc Surg. 2003; 126(1): 224-31.
75. Blanche C, Blanche D.A, Kearney B, Sandhu M, Czer L.S, Kamlot A, et al. *Heart transplantation in patients seventy years of age and older: A comparative analysis of outcome.* J Thorac Cardiovasc Surg. 2001; 121(3): 532-41.
76. Crespo-Leiro M.G, Paniagua M.J, Rodriguez J.A, Hermida L.F, Fojon S, Vazquez N, et al. *Morbidity and mortality among heart transplant patients older and younger than 65 years.* Transplant Proc. 1999; 31(6): 2537-8.
77. Rickenbacher P.R, Lewis N.P, Valantine H.A, Luikart H, Stinson E.B, Hunt S.A. *Heart transplantation in patients over 54 years of age.*

- Mortality, morbidity and quality of life.* Eur Heart J. 1997; 18(5): 870-8.
78. Baron O, Trochu J.N, Treilhaud M, al Habash O, Remadi J.P, Petit T, et al. *Cardiac transplantation in patients over 60 years of age.* Transplant Proc. 1999; 31(1-2): 75-8.
 79. John R, Lietz K, Schuster M, Mancini D, Naka Y, Oz M, et al. *Older recipient age is associated with reduced alloreactivity and graft rejection after cardiac transplantation.* J Heart Lung Transplant. 2001; 20(2): 212.
 80. Borkon A.M, Muehlebach G.F, Jones P.G, Bresnahan D.R, Genton R.E, GOrton M.E, et al. *An analysis of the effect of age on survival after heart transplant.* J Heart Lung Transplant. 1999; 18(7): 668-74.
 81. Peraira J.R, Segovia J, Fuentes R, Ortiz P, Ortigosa J, Silva L, et al. *Differential characteristics of heart transplantation in patients older than 60 years.* Transplant Proc. 2003; 35(5): 1959-61.
 82. Espinoza C, Manito N, Castells E, Roca J, Rodriguez R, Octavio de Toledo M.C, et al. *Pretransplant risk factors of early mortality after orthotopic heart transplantation.* Transplant Proc. 1999; 31(6): 2507-8.
 83. Esmore D, Keogh A, Spratt P, Jones B, Chang V. *Heart transplantation in females.* J Heart Lung Transplant. 1991; 10(3): 335-41.
 84. Fabbri A, Bryan A.J, Sharples L.D, Dunning J, Caine N, Schofield P, et al. *Influence of recipient and donor gender on outcome after heart transplantation.* J Heart Lung Transplant. 1992; 11(4 Pt 1): 701-7.
 85. Prendergast T.W, Furukawa S, Beyer A.J, Browne B.J, Eisen H.J, Jeevanandam V. *The role of gender in heart transplantation.* Ann Thorac Surg. 1998; 65(1): 88-94.
 86. Bank A.J, Mir S.H, Nguyen D.Q, Bolman R.M, Shumway S.J, Miller L.W, et al. *Effects of left ventricular assist devices on outcomes in patients undergoing heart transplantation.* Ann Thorac Surg. 2000; 69(5): 1369-74.
 87. Buz S, Drews T, Weng Y, Muller J, Hummel M, Loebe M, et al. *Heart transplantation after mechanical circulatory support.* Transplant Proc. 2000; 32(3): 583-4.
 88. Koul B, Solem J.O, Steen S, Casimir-Ahn H, Granfeldt H, Lonn U.J. *HeartMate left ventricular assist device as bridge to heart transplantation.* Ann Thorac Surg. 1998; 65(6): 1625-30.
 89. Jaski B.E, Kim J.C, Naftel D.C, Jarcho J, Constanzo M.R, Eisen H.J, et al. *Cardiac transplant outcome of patients supported on left*

- ventricular assist device vs. intravenous inotropic therapy.* J Heart Lung Transplant. 2001; 20(4): 449-56.
90. Aziz T, Burgess M, Rahman A.N, Campbell C.S, Yonan N. *Cardiac transplantation for cardiomyopathy and ischemic heart disease: differences in outcome up to 10 years.* J Heart Lung Transplant. 2001; 20(5): 525-33.
 91. Fasol R, Schindler M, Schumacher B, Schlaudraff K, Hannes W, Seitelberger R, et al. *The influence of obesity on perioperative morbidity: retrospective study of 502 aortocoronary bypass operations.* Thorac Cardiovasc Surg. 1992; 40(3): 126-9.
 92. Birkmeyer N.J, Charlesworth D.C, Hernandez F, Leavitt B.J, Marrin C.A, Morton J.R, et al. *Obesity and risk of adverse outcomes associated with coronary artery bypass surgery. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group.* Circulation. 1998; 97(17): 1689-94.
 93. Rohs T, Polanski P, Just S.C, Gordon W, Just-Viera J.O. *Early complications and long-term survival in severely obese coronary bypass patients.* Am Surg. 1995; 61(11): 949-53.
 94. Lietz K, John R, Burke E.A, Ankersmit J.H, McCue J.D, Naka Y, et al. *Pretransplant cachexia and morbid obesity are predictors of increased mortality after heart transplantation.* Transplantation. 2001; 72(2): 277-83.
 95. Winters G.L, Kendall T.J, Radio S.J, Wilson J.E, Costanzo-Nordin M.R, Switzer B.L, et al. *Posttransplant obesity and hyperlipidemia: major predictors of severity of coronary arteriopathy in failed human heart allografts.* J Heart Transplant. 1990; 9(4): 364-71.
 96. Grady K.L, White-Williams C, Naftel D, Costanzo M.R, Pitts D, Rayburn B, et al. *Are preoperative obesity and cachexia risk factors for post heart transplant morbidity and mortality: a multi-institutional study of preoperative weight-height indices. Cardiac Transplant Research Database (CTRD) Group.* J Heart Lung Transplant. 1999; 18(8): 750-63.
 97. Kocher A.A, Ankersmit J, Khazen C, Ofner P, Zuckermann A, Grimm M, et al. *Effect of obesity on outcome after cardiac transplantation.* Transplant Proc. 1999; 31(8): 3187-9.
 98. Koerner M.M, Tenderich G, Minami K, Mannebach H, Koertke H, zu Knyphausen E, et al. *Results of heart transplantation in patients with preexisting malignancies.* Am J Cardiol. 1997; 79(7): 988-91.
 99. Oechslin E, Kiowski W, Schneider J, Follath F, Turina M, Gallino A. *Pretransplant malignancy in candidates and posttransplant malignancy in recipients of cardiac transplantation.* Ann Oncol. 1996; 7(10): 1059-63.

100. Grande A.M, Rinaldi M, Sinelli S, D'Armini A.M, Vigano M. *Heart transplantation in chemotherapeutic dilated cardiomyopathy*. Transplant Proc. 2003; 35(4): 1516-8.
101. Dillon T.A, Sullivan M, Schatzlein M.H, Peterson A.C, Scheeringa R.H, Clark W.R, et al. *Cardiac transplantation in patients with preexisting malignancies*. Transplantation. 1991; 52(1): 82-5.
102. Edwards B.S, Hunt S.A, Fowler M.B, Valantine H.A, Stinson E.B, Schroeder J.S. *Cardiac transplantation in patients with preexisting neoplastic diseases*. Am J Cardiol. 1990; 65(7): 501-4.
103. Taylor D.O, Edwards L.B, Boucek M.M, Trulock E.P, Keck B.M, Hertz M.I. *The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-first official adult heart transplant report--2004*. J Heart Lung Transplant. 2004; 23(7): 796-803.
104. Radovancevic B, Konuralp C, Vrtovec B, Radovancevic R, Thomas C.D, Zaqqi M, et al. *Factors predicting 10-year survival after heart transplantation*. J Heart Lung Transplant. 2005; 24(2): 156-9.
105. Munoz E, Lonquist J.L, Radovancevic B, Baldwin R.T, Ford S, Duncan J.M, et al. *Long-term results in diabetic patients undergoing heart transplantation*. J Heart Lung Transplant. 1992; 11(5): 943-9.
106. Ladowski J.S, Kormos R.L, Uretsky B.F, Griffith B.P, Armitage J.M, Hardesty R.L. *Heart transplantation in diabetic recipients*. Transplantation. 1990; 49(2): 303-5.
107. Moro J.A, Martinez-Dolz L, Almenar L, Martinez-Ortiz L, Chamorro C, Garcia C, et al. *Impact of diabetes mellitus on heart transplant recipients*. Rev Esp Cardiol. 2006; 59(10): 1033-7.
108. Blanche C, Valenza M, Czer L.S, Barath P, Admon D, Harasty D, et al. *Combined heart and kidney transplantation with allografts from the same donor*. Ann Thorac Surg. 1994; 58(4): 1135-8.
109. Livi U, Milano A, Bortolotti U, Casula R, Zenati M, Casarotto D. *Results of heart transplantation by extending recipient selection criteria*. J Cardiovasc Surg (Torino). 1994; 35(5): 377-82.
110. Pelosi F, Capehart J, Roberts W.C. *Effectiveness of cardiac transplantation for primary (AL) cardiac amyloidosis*. Am J Cardiol. 1997; 79(4): 532-5.
111. Hosenpud J.D, DeMarco T, Frazier O.H, Griffith B.P, Uretsky B.F, Menkis A.H, et al. *Progression of systemic disease and reduced long-term survival in patients with cardiac amyloidosis undergoing heart transplantation. Follow-up results of a multicenter survey*. Circulation. 1991; 84(5 Suppl): 338-43.

112. Dubrey S.W, Burke M.M, Khaghani A, Hawkins P.N, Yacoub M.H, Banner N.R. *Long term results of heart transplantation in patients with amyloid heart disease*. Heart. 2001; 85(2): 202-7.
113. Mehra M.R, Kobashigawa J, Starling R, Russell S, Uber P.A. *Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates--2006*. J Heart Lung Transplant. 2006; 25(9): 1024-42.
114. Alonso-Pulpon L, Almenar L, Crespo M.G, Silva L, Segovia J, Manito N, et al. *Practice guidelines of the Spanish Society of Cardiology. Cardiac and heart-lung transplants*. Rev Esp Cardiol. 1999; 52(10): 821-39.
115. Hunt S.A, Abraham W.T, Chin M.H, Feldman A.M, Francis G.S, Ganiats T.G, et al. *ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society*. Circulation. 2005; 112(12): 154-235.
116. Costanzo M.R, Augustine S, Bourge R, Bristow M, O'Connell J.B, Driscoll D, et al. *Selection and treatment of candidates for heart transplantation. A statement for health professionals from the Committee on Heart Failure and Cardiac Transplantation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association*. Circulation. 1995; 92(12): 3593-612.
117. Crespo M.G. *Conferencia de consenso de los Grupos Españoles de Trasplante Cardíaco*. Rev Esp Cardiol. 2007; Suppl(7): 4B-54B.
118. Steinman T.I, Becker B.N, Frost A.E, Olthoff K.M, Smart F.W, Suki W.N, et al. *Guidelines for the referral and management of patients eligible for solid organ transplantation*. Transplantation. 2001; 71(9): 1189-204.
119. Osman A.F, Mehra M.R, Lavie C.J, Nunez E, Milani R.V. *The incremental prognostic importance of body fat adjusted peak oxygen consumption in chronic heart failure*. J Am Coll Cardiol. 2000; 36(7): 2126-31.
120. Zugck C, Haunstetter A, Kruger C, Kell R, Schelberg D, Kubler W, et al. *Impact of beta-blocker treatment on the prognostic value of currently used risk predictors in congestive heart failure*. J Am Coll Cardiol. 2002; 39(10): 1615-22.
121. Peterson L.R, Schechtman K.B, Ewald G.A, Geltman E.M, de las Fuentes L, Meyer T, et al. *Timing of cardiac transplantation in*

- patients with heart failure receiving beta-adrenergic blockers. J Heart Lung Transplant. 2003; 22(10): 1141-8.*
122. Kirklin J.K, Naftel D.C, Kirklin J.W, Blackstone E.H, White-Williams C, Bourge R.C. *Pulmonary vascular resistance and the risk of heart transplantation. J Heart Transplant. 1988; 7(5): 331-6.*
 123. Lopez-Ciudad V.J, Lopez J.M, Fojon S, Blanco F.J, Pradas G, Cuenca J.J, et al. *Pulmonary hypertension and early mortality after orthotopic heart transplantation. Rev Esp Cardiol. 1995; 48(8): 552-6.*
 124. Costard-Jackle A, Fowler M.B. *Influence of preoperative pulmonary artery pressure on mortality after heart transplantation: testing of potential reversibility of pulmonary hypertension with nitroprusside is useful in defining a high risk group. J Am Coll Cardiol. 1992; 19(1): 48-54.*
 125. Delgado J, Gómez-Sánchez M, Calle G. *Hipertensión arterial pulmonar y trasplante cardiaco: evolución hemodinámica y supervivencia. Rev Esp Cardiol. 1996; 49: 804-809.*
 126. Drakos S.G, Kfoury A.G, Gilbert E.M, Horne B.D, Long J.W, Stringham J.C, et al. *Effect of reversible pulmonary hypertension on outcomes after heart transplantation. J Heart Lung Transplant. 2007; 26(4): 319-23.*
 127. Goland S, Czer L.S, Kass R.M, DeRobertis M.A, Mirocha J, Coleman B, et al. *Pre-existing pulmonary hypertension in patients with end-stage heart failure: impact on clinical outcome and hemodynamic follow-up after orthotopic heart transplantation. J Heart Lung Transplant. 2007; 26(4): 312-8.*
 128. Bourge R.C, Kirklin J.K, Naftel D.C, White C, Mason D.A, Epstein A.E. *Analysis and predictors of pulmonary vascular resistance after cardiac transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg. 1991; 101(3): 432-44.*
 129. Murali S, Kormos R.L, Uretsky B.F, Schechter D, Reddy P.S, Denys B.G, et al. *Preoperative pulmonary hemodynamics and early mortality after orthotopic cardiac transplantation: the Pittsburgh experience. Am Heart J. 1993; 126(4): 896-904.*
 130. Carrier M, Rivard M, Latter D, Kostuk W. *Predictors of early mortality after heart transplantation: the Canadian transplant experience from 1981 to 1992. The CASCADE Investigators. Canadian Study of Cardiac Transplant Atherosclerosis Determinants. Can J Cardiol. 1998; 14(5): 703-7.*
 131. Erickson K.W, Costanzo-Nordin M.R, O'Sullivan E.J, Johnson M.R, Zucker M.J, Pifarre R, et al. *Influence of preoperative transpulmonary gradient on late mortality after orthotopic heart transplantation. J Heart Transplant. 1990; 9(5): 526-37.*

132. Frigerio M, Gronda E, Danzi G.B, Mangiavacchi M, Oliva F, Quaini E, et al. *Short-term survival after heart transplantation: the relationships between preoperative hemodynamics, organ function and postoperative clinical events.* G Ital Cardiol. 1995; 25(1): 1-9.
133. Levine A.B, Levine T.B. *Patient evaluation for cardiac transplantation.* Prog Cardiovasc Dis. 1991; 33(4): 219-28.
134. Natale M.E, Pina I.L. *Evaluation of pulmonary hypertension in heart transplant candidates.* Curr Opin Cardiol. 2003; 18(2): 136-40.
135. Tenderich G, Koerner M.M, Stuetgen B, Hornik L, Mirow N, Morshuis M, et al. *Does preexisting elevated pulmonary vascular resistance (transpulmonary gradient > 15 mm Hg or > 5 wood) predict early and long-term results after orthotopic heart transplantation?* Transplant Proc. 1998; 30(4): 1130-1.
136. Lindelow B, Andersson B, Waagstein F, Bergh C.H. *High and low pulmonary vascular resistance in heart transplant candidates. A 5-year follow-up after heart transplantation shows continuous reduction in resistance and no difference in complication rate.* Eur Heart J. 1999; 20(2): 148-56.
137. Pamboukian S.V, Carere R.G, Webb J.G, Cook R.C, D'Yachkova Y, Abel J.G, et al. *The use of milrinone in pre-transplant assessment of patients with congestive heart failure and pulmonary hypertension.* J Heart Lung Transplant. 1999; 18(4): 367-71.
138. Givertz M.M, Hare J.M, Loh E, Gauthier D.F, Colucci W.S. *Effect of bolus milrinone on hemodynamic variables and pulmonary vascular resistance in patients with severe left ventricular dysfunction: a rapid test for reversibility of pulmonary hypertension.* J Am Coll Cardiol. 1996; 28(7): 1775-80.
139. Bundgaard H, Boesgaard S, Mortensen S.A, Arendrup H, Aldershvile J. *Effect of nitroglycerin in patients with increased pulmonary vascular resistance undergoing cardiac transplantation.* Scand Cardiovasc J. 1997; 31(6): 339-42.
140. Zakliczynski M, Zebik T, Maruszewski M, Swierad M, Zembala M. *Usefulness of pulmonary hypertension reversibility test with sodium nitroprusside in stratification of early death risk after orthotopic heart transplantation.* Transplant Proc. 2005; 37(2): 1346-8.
141. O'Connell J.B, Bourge R.C, Costanzo-Nordin M.R, Driscoll D.J, Morgan J.P, Rose E.A, et al. *Cardiac transplantation: recipient selection, donor procurement, and medical follow-up. A statement for health professionals from the Committee on Cardiac Transplantation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association.* Circulation. 1992; 86(3): 1061-79.

142. Mahajan A, Shabanie A, Varshney S.M, Marijic J, Sopher M.J. *Inhaled nitric oxide in the preoperative evaluation of pulmonary hypertension in heart transplant candidates.* J Cardiothorac Vasc Anesth. 2007; 21(1): 51-6.
143. Pagano D, Townend J.N, Horton R, Smith C, Clutton-Brock T, Bonser R.S. *A comparison of inhaled nitric oxide with intravenous vasodilators in the assessment of pulmonary haemodynamics prior to cardiac transplantation.* Eur J Cardiothorac Surg. 1996; 10(12): 1120-6.
144. Semigran M.J, Cockrill B.A, Kacmarek R, Thompson B.T, Zapol W.M, Dec G.W, et al. *Hemodynamic effects of inhaled nitric oxide in heart failure.* J Am Coll Cardiol. 1994; 24(4): 982-8.
145. Fojon S, Fernandez C, Sanchez J, Lopez J.M, Hermida L.F, Rodriguez J.A, et al. *Inhaled nitric oxide through a noninvasive ventilation device to assess reversibility of pulmonary hypertension in selecting recipients for heart transplant.* Transplant Proc. 2005; 37(9): 4028-30.
146. Lepore J.J, Dec G.W, Zapol W.M, Bloch K.D, Semigran M.J. *Combined administration of intravenous dipyridamole and inhaled nitric oxide to assess reversibility of pulmonary arterial hypertension in potential cardiac transplant recipients.* J Heart Lung Transplant. 2005; 24(11): 1950-6.
147. Klotz S, Schmid C, Scheld H.H. *Reversible pulmonary hypertension in heart transplant candidates does not obligatorily predict worse outcome post-transplantation.* J Heart Lung Transplant. 2005; 24(11): 1998-9.
148. Montalescot G, Drobinski G, Meurin P, Maclouf J, Sotirov I, Philippe F, et al. *Effects of prostacyclin on the pulmonary vascular tone and cardiac contractility of patients with pulmonary hypertension secondary to end-stage heart failure.* Am J Cardiol. 1998; 82(6): 749-55.
149. von Scheidt W, Costard-Jaeckle A, Stempfle H.U, Deng M.C, Schwaab B, Haaf B, et al. *Prostaglandin E1 testing in heart failure-associated pulmonary hypertension enables transplantation: the PROPHET study.* J Heart Lung Transplant. 2006; 25(9): 1070-6.
150. Haraldsson A, Kieler-Jensen N, Nathorst-Westfelt U, Bergh C.H, Ricksten S.E. *Comparison of inhaled nitric oxide and inhaled aerosolized prostacyclin in the evaluation of heart transplant candidates with elevated pulmonary vascular resistance.* Chest. 1998; 114(3): 780-6.
151. Radovancevic B, Vrtovec B, Thomas C.D, Croitoru M, Myers T.J, Radovancevic R, et al. *Nitric oxide versus prostaglandin E1 for*

reduction of pulmonary hypertension in heart transplant candidates. J Heart Lung Transplant. 2005; 24(6): 690-5.

152. Braun S, Schrotter H, Schmeisser A, Strasser R.H. *Evaluation of pulmonary vascular response to inhaled iloprost in heart transplant candidates with pulmonary venous hypertension. Int J Cardiol. 2007; 115(1): 67-72.*
153. Weston M.W, Isaac B.F, Crain C. *The use of inhaled prostacyclin in nitroprusside-resistant pulmonary artery hypertension. J Heart Lung Transplant. 2001; 20(12): 1340-4.*
154. Kieler-Jensen N, Milocco I, Ricksten S.E. *Pulmonary vasodilation after heart transplantation. A comparison among prostacyclin, sodium nitroprusside, and nitroglycerin on right ventricular function and pulmonary selectivity. J Heart Lung Transplant. 1993; 12(2): 179-84.*
155. Jabbour A, Keogh A, Hayward C, Macdonald P. *Chronic sildenafil lowers transpulmonary gradient and improves cardiac output allowing successful heart transplantation. Eur J Heart Fail. 2007; 9(6-7): 674-7.*
156. Perez-Villa F, Cuppoletti A, Rossel V, Vallejos I, Roig E. *Initial experience with bosentan therapy in patients considered ineligible for heart transplantation because of severe pulmonary hypertension. Clin Transplant. 2006; 20(2): 239-44.*
157. Haywood G.A, Sneddon J.F, Bashir Y, Jennison S.H, Gray H.H, McKenna W.J. *Adenosine infusion for the reversal of pulmonary vasoconstriction in biventricular failure. A good test but a poor therapy. Circulation. 1992; 86(3): 896-902.*
158. Murali S, Uretsky B.F, Reddy P.S, Tokarczyk T.R, Betschart A.R. *Reversibility of pulmonary hypertension in congestive heart failure patients evaluated for cardiac transplantation: comparative effects of various pharmacologic agents. Am Heart J. 1991; 122(5): 1375-81.*
159. Baldovinos A, Kalangos A, Sierra J; Licker M.J, Faidutti B. *Is partially reversible pulmonary hypertension a contraindication for heart transplantation? Transplant Proc. 2000; 32(2): 468-9.*
160. Vater Y, Martay K, Dembo G, Bowdle T.A, Weinbroum A.A. *Intraoperative epoprostenol and nitric oxide for severe pulmonary hypertension during orthotopic liver transplantation: a case report and review of the literature. Med Sci Monit. 2006; 12(12): CS115-118.*
161. Stobierska-Dzierzek B, Awad H, Michler R.E. *The evolving management of acute right-sided heart failure in cardiac transplant recipients. J Am Coll Cardiol. 2001; 38(4): 923-31.*

162. Oh J.K, Seward J.B, Tajik A.J. *The echo manual*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
163. Aros F, Boraita A, Alegria E, Alonso A.M, Bardaji A, Lamiel R, et al. *Guidelines of the Spanish Society of Cardiology for clinical practice in exercise testing*. Rev Esp Cardiol. 2000; 53(8): 1063-94.
164. Igual A, Saura E. *Cirugía cardiovascular en España en el año 1997. Registro de intervenciones de la Sociedad Española de Cirugía Cardiovascular*. Cir Cardiovasc. 1999; 6: 103-112.
165. Murali S, Uretsky B.F, Armitage J.M, Torkarczyk T:R, Betschart A.R, Kormos R.L, et al. *Utility of prostaglandin E1 in the pretransplantation evaluation of heart failure patients with significant pulmonary hypertension*. J Heart Lung Transplant. 1992; 11(4 Pt 1): 716-23.
166. Chen J.M, Levin H.R, Michler R.E, Prusmack C.K, Rose E.A, Aaronson K.D. *Reevaluating the significance of pulmonary hypertension before cardiac transplantation: determination of optimal thresholds and quantification of the effect of reversibility on perioperative mortality*. J Thorac Cardiovasc Surg. 1997; 114(4): 627-34.
167. Chang P.P, Longenecker J.C, Wang N.Y, Baughman K.L, Conte J.V, Hare J.M, et al. *Mild vs severe pulmonary hypertension before heart transplantation: different effects on posttransplantation pulmonary hypertension and mortality*. J Heart Lung Transplant. 2005; 24(8): 998-1007.
168. Grant S.C, Levy R, Brooks N. *Fall in pulmonary vascular resistance in patients awaiting heart transplantation*. Br Heart J. 1992; 68(4): 365-8.
169. Addonizio L, Gersony W.M. *The transplanted heart in the pediatric patient. Growth or adaptation*. Circulation. 1992; 85(4): 1624-6.
170. Crandall B.G, Renlund D.G, O'Connell J.B, Burton N.A, Jones K.W, Gay W.A, et al. *Increased cardiac allograft rejection in female heart transplant recipients*. J Heart Transplant. 1988; 7(6): 419-23.

ANEXO I. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

FILIACIÓN

NOMBRE

SEXO

Varón ()

Mujer ()

FECHA NTO / EDAD----

Nº HISTORIA-----

PESO (Kg)-----

TALLA (cm)-----

CARDIOPATÍA

- ISQUÉMICA si () no ()
- IDIOPÁTICA si () no ()
- VALVULAR si () no ()
- OTRAS (especificar):

ISÓTOPOS

FEVI-----

FEVD-----

NAUGHTON

VO2-----

DURACIÓN (meses):

Nº CATETERISMOS:

FRCV:

- HTA si () no ()
- DM si () no ()
- TABAQUISMO si () no ()
- DISLIPEMIA si () no ()

CATETERISMO BASAL

PCPm-----

PAPs-----

PAPd-----

PAPm-----

GTP-----

IC-----

RVP-----

PADm-----

FÁRMACOS

- IECAS / ARA II si () no ()
- NITRATOS si () no ()
- ESPIRONOLACTONA si () no ()
- ANTIAGREGANTES si () no ()
- ANTICOAGULANTES si () no ()

CATETERISMO FINAL

PCPm-----

PAPs-----

PAPd-----

GTP-----

IC-----

RVP-----

PADm-----

Fármacos-----

ECG

- RITMO SINUSAL si () no ()

ECOCARDIOGRAMA

- DTDVI-----
- FEVI-----
- IM (III-IV)-----
- IT (III-IV)-----

RESPONDEDOR

TRASPLANTE